

Aus dem  
Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik und Poliklinik

(Direktorin Professor Dr. med. M. Dieterich)

der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Definition, Pathogenese, Diagnostik und Therapie  
der Hypoventilation bei neuromuskulären Erkrankungen**

Als Habilitationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades eines  
habilitierten Doktors der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Dr. med. Stephan Wenninger

2020

## Bericht zur wissenschaftlichen Zielsetzung der Abhandlung in Bezug auf das Fachgebiet Neurologie mit Schwerpunkt neuromuskulärer Erkrankungen

Das vorliegende Habilitationsprojekt befasst sich mit der Definition, Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Hypoventilationssyndrome bei verschiedenen neuromuskulären Erkrankungen (NME).

Häufigkeit, Pathomechanismus und Symptome von Hypoventilationssyndromen unterscheiden sich unter den einzelnen NME grundlegend. Sie tragen neben einer deutlich verminderten Lebensqualität in hohem Maße zu einer erhöhten Mortalität bei. Eine frühzeitige Erkennung und zielführende Diagnostik gewährleistet eine frühe suffiziente Therapie, die ggf. potentielle langfristige Organschäden durch ein Hypoventilationssyndrom vermeiden kann.

Ziel des Habilitationsprojektes ist es, das klinische und pathophysiologische Spektrum bei verschiedenen NME zu verstehen, zu klassifizieren, adäquat zu diagnostizieren, sowie effiziente und sichere Behandlungsoptionen am Beispiel eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings zur Verhinderung oder zum Hinauszögern einer maschinellen Beatmung, zu erforschen.

Die Ergebnisse meiner Forschungsarbeiten konnten wichtige Informationen über eine sinnvolle Definition, die Diagnostik, die Häufigkeit und Art neuromuskulärer Hypoventilationssyndrome bei NME sowie die Sicherheit und Effektivität des regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei restriktiver ventilatorischer Insuffizienz liefern und neue Versorgungsempfehlungen ableiten.

Bei der Vielzahl an verschiedenen Untersuchungsmethoden ist es zur sicheren und schnellen Diagnostik unerlässlich, diese korrekt zu interpretieren und daraus Therapieoptionen abzuleiten. In den eigenen Studien konnte für die wichtigsten NME mit Hypoventilationssymptomen gezeigt werden, dass sich die Manometrie der Atemmuskelkraft mit seiner maximal inspiratorischen und expiratorischen Kraftmessung sehr gut als einfache Screening-Untersuchung hinsichtlich einer restriktiven Ventilationsstörung eignet und eine gute Prädiktion hinsichtlich der FVC ableiten lässt.

Bei den meisten NME sind ursächliche Therapien derzeit nicht verfügbar, so dass es der guten ärztlichen Praxis entspricht, symptomatische Therapien wie Krankengymnastik/Physiotherapie anzubieten, um die Krankheitsprogression zu verlangsamen, Sekundärkomplikationen zu verhindern und zum Teil auch eine Verbesserung der Extremitäten-Muskelkraft zu erreichen. Im Bereich der neuromuskulären Atmungstherapie fehlten jedoch klare Handlungsempfehlungen hinsichtlich eines effektiven Trainings der Atemmuskulatur, und auch Ergebnisse über den Langzeit-Nutzen bei erwachsenen Patienten mit NME liegen nicht vor. Die bisherige Therapie liegt einzig in der maschinellen Beatmung. Die Verzögerung und ggf. sogar Prävention vor einer solchen maschinellen Beatmung durch ein regelmäßiges Atemtraining fanden bisher nur vereinzelt in Studien Beachtung. Das Hinauszögern der Beatmungsnotwendigkeit erhöht maßgeblich die Lebensqualität der Patienten und reduziert hohe sozialmedizinische Kosten durch Verhinderung einer frühen maschinellen Beatmung mit Einsatz eines relativ einfachen und kostengünstigen Trainings, das ambulant und zuhause durchführbar ist. In der eigenen Studie zum regelmäßigen Atemmuskeltraining konnte eine deutliche Besserung der Atemmuskelkraft erreicht werden, weswegen bei Patienten mit beginnender restriktiver Ventilationsstörung diese Therapie empfohlen wird, um klinische Symptome zu verbessern und ggf. einen Beatmungsbeginn hinauszuzögern.

Mit meinen Forschungsarbeiten konnten zu einem relevanten Teil der neuromuskulären Erkrankungen mit Hypoventilationssyndromen dezidierte Handlungsempfehlungen aufgestellt werden.

## Inhaltsverzeichnis

### Bericht zur wissenschaftlichen Zielsetzung der Abhandlung in Bezug auf das Fachgebiet Neurologie mit Schwerpunkt neuromuskulärer Erkrankungen 2

#### 1. Einleitung und Überblick 5

##### 1.1. Begriffsbestimmung 5

##### 1.2. Neuromuskuläre Hypoventilationssyndrome 6

#### 2. Physiologie und Pathophysiologie von Hypoventilationssyndromen 8

##### 2.1. Grundlagen der Physiologie und Pathophysiologie der Atmung 8

##### 2.2. Klinische Symptomatik von Hypoventilationssyndromen und Auswirkung auf den Organismus 11

##### 2.3. Muskulär-restriktive Hypoventilationssyndrome 12

##### 2.4. Zentrale Hypoventilationssyndrome 13

##### 2.5. Obstruktive Hypoventilationssyndrome 14

##### 2.6. Skelettogen-restriktives Hypoventilationssyndrom 15

#### 3. Diagnostik des Hypoventilationssyndroms 17

##### 3.1. Spirometrie 17

##### 3.2. Mundverschlussdruck 18

##### 3.3. Manometrie 19

##### 3.4. Nicht-mitarbeitsabhängige Messungen der Atemfunktion 20

##### 3.5. Aussagekraft neuer und alter Testverfahren 20

##### 3.6. Blutgasanalyse 21

##### 3.7. Schlafmedizinische Untersuchungen: Polygraphie und Polysomnographie 22

#### 4. Therapie von Hypoventilationssyndromen 24

##### 4.1. Historischer Überblick 24

##### 4.2. Moderne Beatmungsmedizin bei neuromuskulären Erkrankungen 26

##### 4.3. Indikation zur maschinellen Beatmung bei neuromuskulären Erkrankungen 28

##### 4.4. Effekte der maschinellen Beatmung bei Hypoventilationssyndromen 29

#### 5. Neuromuskuläre Erkrankungen mit Hypoventilationssyndromen 31

##### 5.1. Überblick 31

##### 5.2. Auswahl neuromuskulärer Erkrankungen mit akuter oder subakuter Progredienz 35

##### 5.3. Auswahl neuromuskulärer Erkrankungen mit chronischer Progredienz 35

#### 6. Eigene Arbeiten 40

##### 6.1. Myotone Dystrophien Typ 1 und 2 40

##### 6.2. Glykogenspeichererkrankung Typ 2 - Morbus Pompe 42

##### 6.3. IgLON5-Syndrom 48

##### 6.4. Nemaline Myopathie Typ 10 49

##### 6.5. Spinale Muskelatrophie Typ 3 50

#### 7. Zusammenfassung 53

#### 8. Literatur 54

#### 9. Abbildungsverzeichnis 67

#### 10. Tabellenverzeichnis 67

#### 11. Abkürzungsverzeichnis 68

#### 12. Schriftenverzeichnis 69

##### 12.1. Originalarbeiten 69

##### 12.2. Übersichtsarbeiten 71

##### 12.3. Kasuistiken 72

##### 12.4. Buchkapitel 72

##### 12.5. Angenommene Abstracts/Präsentationen auf wissenschaftlichen Veranstaltungen 73

#### 13. Lebenslauf 74

#### 14. Danksagung 76

#### 15. Erklärungen 77

## 1. Einleitung und Überblick

Bei einer Vielzahl neuromuskulärer Erkrankungen (NME) kann aufgrund unterschiedlicher Ursachen eine ventilatorische Insuffizienz i.S. eines Hypoventilationssyndroms auftreten. Ein Hypoventilationssyndrom kann sowohl das Erstsymptom einer NME darstellen als auch erst im Erkrankungsverlauf hinzutreten. Im Gegensatz zu den Lungenparenchymerkrankungen mit einer pulmonalen Insuffizienz, bei denen der Gasaustausch durch ein verändertes Lungengewebe (z.B. Lungenfibrose) eingeschränkt ist, kommt es bei den NME durch eine Schwäche des Diaphragmas oder der Atemhilfsmuskulatur oder durch eine skelettbedingte Einschränkung der Atemexkursion zu einer ventilatorischen Insuffizienz.

### **1.1. Begriffsbestimmung**

Relevante Begriffe für die Ursachen und Klassifikation einer Ateminsuffizienz:

- Pulmonale Insuffizienz: Atemschwäche, die durch eine Störung der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe verursacht ist, typischerweise durch eine Veränderung des Lungenparenchyms (bsp. Pneumonie).
- Ventilatorische Insuffizienz: = Ventilationsstörung. Bezeichnet eine Störung der Atempumpe (=Atempumpenschwäche).
- Thorakal-restriktive Lungenerkrankung und Thorakal-restriktive Ventilationsstörung: Beide Begriffe sind durch eine Störung der Atemmechanik charakterisiert. Die thorakal-restriktive Ventilationsstörung bezeichnet eine unzureichende Belüftung des Lungenparenchyms aufgrund Verformungen des Thoraxskeletts oder der Thoraxwand bzw. der Wirbelsäule. Bei der thorakal-restriktiven Lungenerkrankung ist die Compliance (Dehnbarkeit) der Lunge reduziert (bsp. Lungenfibrose).
- Atempumpe: Gesamtheit der Muskulatur, die die Ein- und Ausatmung gewährleistet.
- Hypoventilation/alveoläre Hypoventilation: unzureichende Lungenbelüftung, die durch eine Erhöhung des  $\text{PaCO}_2$  über der Norm charakterisiert ist. Ursache können eine Atempumpenstörung (neurogen oder myogen) oder eine zentrale Störung der Atemregulation sein. Die alveoläre Hypoventilation bezeichnet eine Minderbelüftung des Alveolarraumes mit unzureichendem Austausch zwischen der Alveolarluft und der atmosphärischen Luft.

## 1.2. Neuromuskuläre Hypoventilationssyndrome

Die suffiziente Ventilation kann bei NME auf verschiedenen Ebenen gestört sein, die zu einer verminderten Kohlendioxidabgabe aus dem Blut (Hyperkapnie) und im weiteren Verlauf zu einer verminderten Sauerstoffaufnahme in das Blut (Hypoxie) führt (Abbildung 1).

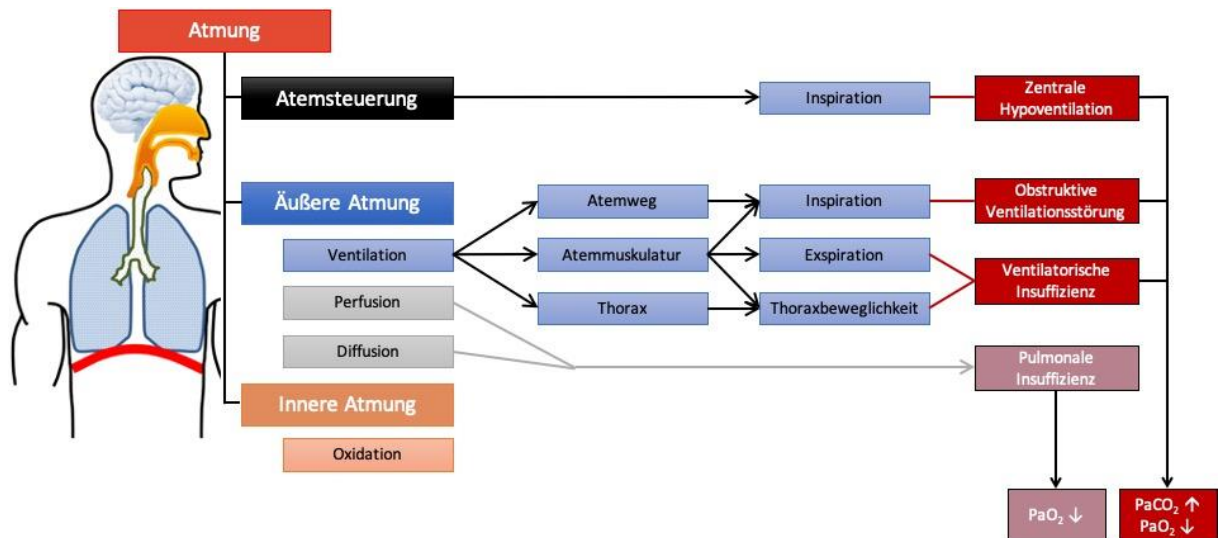


Abbildung 1: Übersicht über die Ebenen der Atmung und deren Störung

- (1) Das **restriktive neuromuskuläre Hypoventilationssyndrom** ist durch eine Schwäche der Atemmuskulatur verursacht, wie dies bei NME in unterschiedlicher Weise mit unterschiedlicher Progredienz auftritt. Bis auf wenige Ausnahmen tritt die restriktive neuromuskuläre ventilatorische Insuffizienz chronisch auf (Boentert, Wenninger et al. 2017).
- (2) Das **multisystemisch-restriktive Hypoventilationssyndrom** kommt durch eine Kombination aus restriktiver neuromuskulärer Hypoventilation und zentraler Hypoventilation zustande. Bei der Mehrzahl der Erkrankungen manifestiert sich als erstes ein nächtliches Hypoventilationssyndrom (Ogna, Quera Salva et al. 2016, Boentert, Wenninger et al. 2017).
- (3) Hiervon abzugrenzen ist das **nocturnale obstruktive Hypoventilationssyndrom**. Die Erschlaffung der oropharyngealen Muskulatur während des Schlafes ist physiologisch, kann jedoch bei NME, bei denen zudem die oropharyngeale Muskulatur beteiligt ist, zu einer Obstruktion des Atemwegs führen (Albdewi, Liistro et al. 2018). Mit zunehmender Prävalenz ist in Europa das nächtliche obstruktive Ventilationssyndrom verursacht durch Übergewicht (Obesitas-Hypoventilationssyndrom).

(4) Zusätzlich existiert das **restriktive skelettogene Hypoventilationssyndrom**. Vor allem früh beginnende NME, die mit einer ausgeprägten Schwäche der Thorax- und autochthonen Rückenmuskulatur einhergehen, können zu einer Skelettdeformität des Thorax führen, die die Atemexkursion einschränkt und damit eine thorakale Restriktion der Ventilation hervorruft.

In der Praxis können bei den verschiedenen NME Kombinationen mehrerer Ursachen vorkommen (Abbildung 2). Die einzelnen physiologischen und pathophysiologischen Mechanismen der Hypoventilationssyndrome werden im Folgenden beschrieben.

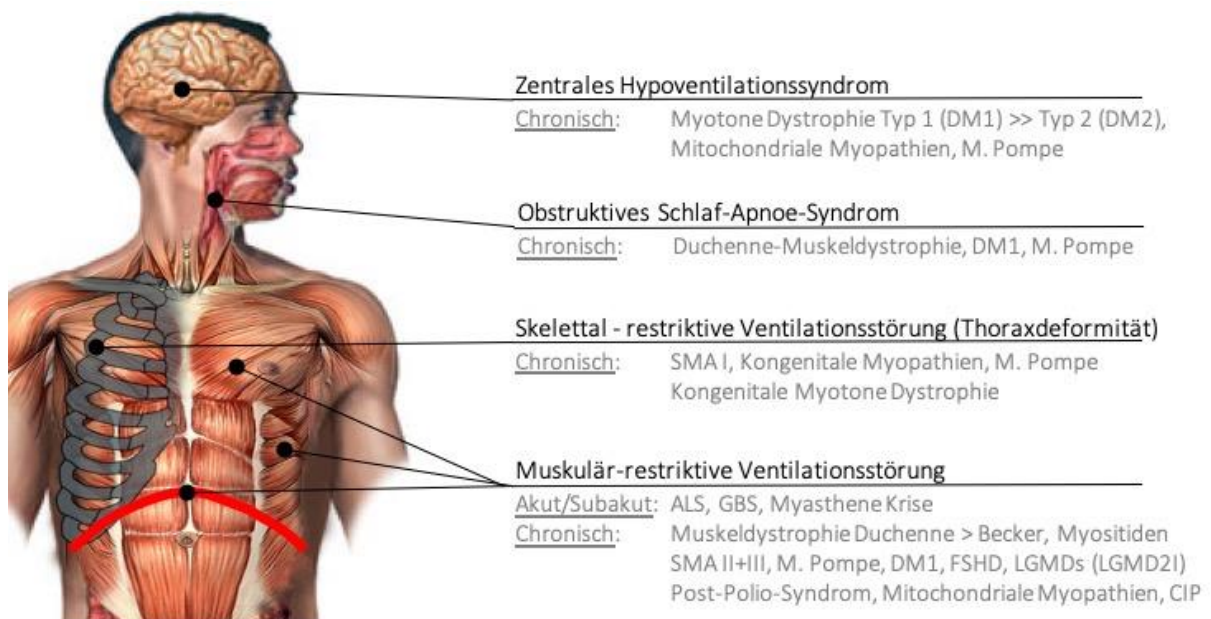


Abbildung 2: Übersicht über eine Auswahl neuromuskulärer Erkrankungen mit ventilatorischer Insuffizienz. Adaptiert aus (Wenninger and Schoser 2018)

## **2. Physiologie und Pathophysiologie von Hypoventilationssyndromen**

### **2.1. Grundlagen der Physiologie und Pathophysiologie der Atmung**

Für die suffiziente äußere Atmung, d.h. die ausreichende Ventilation zur Aufnahme von Sauerstoff ins Blut und Abgabe von Kohlendioxid aus dem Körper, ist ein funktionierendes und aufeinander abgestimmtes Zusammenspiel von Atemsteuerung und muskulärer Atempumpe notwendig. Die zentrale unbewusste Steuerung der Atmung wird durch Schrittmacherneurone im „Atemzentrum“ – einem fein gegliederten Netzwerk von Neuronen in der Formatio reticularis in Pons und Medulla oblongata übernommen, die sowohl die Atemfrequenz als auch die Atemtiefe regulieren. Die Entladungsfrequenz der dort liegenden Nervenkernelnsammlungen der dorsalen, ventralen und pontinen respiratorischen Gruppe (DRG, VRG, PRG) wird durch Afferenzen von peripher gelegenen Chemorezeptoren am Aortenbogen, der Karotidgabelung und des Hirnstamms sowie von Dehnungsrezeptoren der Lunge (bekannt als Hering-Breuer-Reflex) und Muskelspindeln der Atemmuskulatur beeinflusst (Urfy and Suarez 2014). Die zentralen chemosensiblen Strukturen befinden sich dabei in den Gebieten der VRG mit den eigentlichen sechs Schrittmacher-Neuronen im Prä-Bötzinger-Komplex (Pre-I, Insp-I-III sowie Exp-I und -II). Zusammen mit dem DRG stellt die VRG den wichtigsten Teil der Rhythmusgenerierung dar, während der dorsolateral der Pons gelegenen Neuronengruppe PRG mehr eine Feinmodulation der Aus- und Einatmung zugeschrieben wird (Richter and Spyer 2001). Über kortikale Afferenzen, die über Basalganglien und den Hypothalamus verschaltet sind, kann die Atmung willentlich in Frequenz und Tiefe beeinflusst werden (Bolton, Chen et al. 2004).

Den stärksten Atemantrieb liefern die Chemorezeptoren bei einem arteriellen CO<sub>2</sub>-Anstieg (Hyperkapnie) und pH-Abfall (Azidose) sowie geringer bei einem arteriellen O<sub>2</sub>-Abfall (Hypoxie). So wird über eine Hyperkapnie und geringer auch über eine Hypoxie als auch eine Azidose eine Steigerung des Atemminutenvolumens (AMV) erreicht. Ein schneller Anstieg des arteriellen CO<sub>2</sub> –Partialdrucks um 1 mmHg steigert die Ventilation beim Gesunden um etwa 20-30% (Feldman, Mitchell et al. 2003), ab einem CO<sub>2</sub>-Partialdruck von etwa 55 mmHg steigt das Atemminutenvolumen auf etwa 50 l/min an, ab etwa 70 mmHg kann eine sog. CO<sub>2</sub>-Narkose eintreten, die allerdings wieder mit einem Abfall des Atemminutenvolumens einhergeht (Richter 2007).



Die Efferenzen aus der PRG, DRG und VRG verlaufen über den Tractus reticulospinalis zu den Vorderhornzellen, die ihrerseits ebenso Einflüsse der willentlichen kortikalen Atemsteuerung über den Tractus corticospinalis erhalten. Peripher verläuft die Efferenz zu der Atemmuskulatur über den N. phrenicus (C2 bis C5) zum Zwerchfellmuskel sowie über die Nn. intercostales Th1-Th11 zu den Mm. intercostales externi (Einatmung) und interni sowie Bauchwandmuskeln (Urfy and Suarez 2014).

Bei einer Einatmung wird der thorakale Raum durch eine aktive, d.h. energieabhängige Kontraktion des Diaphragmas, der Mm. intercostales externi und Teile der Rückenmuskulatur vergrößert. Dabei kommt es zu einer Anhebung der Rippen, einer Aufrichtung der oberen Brustwirbelsäule und einer Bewegung des Diaphragmas nach kaudal. Das Diaphragma selbst ist ein flacher Skelettmuskel mit einem etwas höheren Anteil an Typ-1-Muskelfasern (ca. 55%, sog. „slow twitch muscle fibres“, mit hohem Gehalt an Myoglobin), was ihm die Eigenschaft verleiht, kaum zu ermüden und eine hohe Dauerleistung bereitzustellen (Polla, D'Antona et al. 2004, Dube and Dres 2016). Durch seine netzartige Anordnung von Muskelfasern spannt sich das Zwerchfell in Ruhe in Form einer Kuppel im Thorax auf und bewegt sich bei Kontraktion um etwa 1 cm nach kaudal (West 2012). Durch die Vergrößerung dieses thorakalen Raumes entsteht ein Unterdruck, der durch das Einströmen von Raumluft über die Atemwege in die Lunge ausgeglichen wird, so dass ein identischer atmosphärischer Druck zwischen den Lungen und der Umwelt entsteht. Lungendehnungsrezeptoren in der Wand von Trachea und Bronchien (Hering-Breuer-Reflex) sowie Muskelspindeln begrenzen die Einatmung und vermitteln eine Hemmung der Zwerchfellaktivität, wodurch die passive Ausatmung eingeleitet wird (Schwartzstein and Parker 2006). Erschlafft die Einatemmuskulatur, sorgen elastische Rückstellkräfte für eine Verkleinerung des thorakalen Raumes durch Senkung der Rippen und passiver Aufwärtsbewegung des Diaphragmas, so dass zum Ausgleich des nun höheren intrathorakalen Druckes Atemluft über die Atemwege ausströmt. Die physiologische Ausatmung geschieht in Ruhe damit ausschließlich passiv. Für die willentlich oder unwillentlich forcierte Ausatmung (bsp. Husten) unterstützen expiratorische Atemhilfsmuskeln, allen voran die Mm. intercostales interni sowie die Abdominal- und Thoraxmuskulatur (Lumb 2016).

In Ruhe-Einatmung beträgt das Volumen beim Erwachsenen etwa 4 – 6 ml/kg Körpergewicht. Unter forcierter, willentlicher maximaler Einatmung kann das Einatemvolumen auf das etwa achtfache ansteigen. Die Hauptarbeit der Einatmung übernimmt je nach Alter und Konstitution zu etwa  $\frac{2}{3}$  die Zwerchfell- und Zwischenrippenmuskulatur. Dabei stellt das Diaphragma den größten Einatemmuskel dar, das durch die Mm. intercostales externi unterstützt wird. Zu etwa  $\frac{1}{3}$  unterstützt die sogenannte Atemhilfsmuskulatur, bestehend aus Muskelgruppen der Brust- und Schultermuskulatur sowie Teile der Rückenstreckermuskulatur. Die Inspiration ist physiologisch immer aktiv und damit energieabhängig. In Ruhe werden dabei etwa 2,5 -3 Joule/min. benötigt, um eine suffiziente Einatmung zu gewährleisten. Eine kritische Grenze wird bei etwa 10-15 Joule/min erreicht und mündet bei dauerhaftem Überschreiten in das restriktiv-ventilatorische Versagen (Schwartzstein and Parker 2006, Lumb 2016, Oczenski 2017).

Vom Ort der Rhythmusgenerierung bis zum Effektororgan des Atemmuskels kann damit die Atmung auf vielen Ebenen beeinträchtigt werden. Hierzu zählen Erkrankungen des Rückenmarks, insbesondere der motorischen Vorderhornzellen, der peripheren Nervenerkrankungen, der Erkrankungen der neuromuskulären Endplatte sowie des Muskels selbst.

Mit wenigen Ausnahmen verlaufen NME langsam chronisch und häufig progredient. Ausnahmen bilden akut verlaufende Erkrankungen wie die myasthene Krise bei Myasthenia gravis, Vergiftungen wie bei Botulismus oder akute Auto-Antikörper-vermittelte Erkrankungen wie das Guillain-Barré-Syndrom (Abbildung 2). Wenig oder nur kaum Progredienz in der atemmuskulären Kraft finden sich häufig bei kongenitalen Strukturmyopathien, bsp. Nemaline-Myopathien, wobei hier häufig eine thorakal-restriktive Ventilationsstörung durch Skelettdeformitäten zustande kommt. Einzelne Erkrankungen werden näher in Kapitel 5 dargestellt.

## 2.2. Klinische Symptomatik von Hypoventilationssyndromen und Auswirkung auf den Organismus

In der frühen Phase bestehen für den Patienten subjektiv meist keine, geringe oder unspezifische Symptome, wodurch eine frühe Diagnose erschwert ist. Dies steht im Gegensatz zu Erkrankungen des Lungenparenchyms, bei denen eine Hypoxämie relativ schnell in Erscheinung tritt mit den spezifischen klinischen Zeichen der Luftnot, Zyanose, Unruhe, Angst, Kopfschmerz und Verwirrtheit (West 2007). Typisches frühes Zeichen der muskulär-restriktiven Hypoventilation, aber auch der nächtlichen Hypoventilation durch Störung des zentralen Atemantriebs sind Tagesmüdigkeit, ein chronisches physisches und psychisches Erschöpfungsgefühl, eine verminderte Ausdauerleistung in Alltagsaktivitäten sowie Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, die insgesamt einem chronischen Fatigue-Syndrom ähneln. Ein unerholsamer Schlaf und morgendliche Kopfschmerzen sind Indikatoren für eine nächtliche Hypoventilation. Kurzatmigkeit, Belastungsintoleranz und ein Beklemmungsgefühl, sobald sich die Zwerchfellhöhe unterhalb des Wasserspiegels befindet, deuten auf eine diaphragmale Schwäche hin, die auch häufig eine Orthopnoe mit sich bringt. Klinisch imponiert bei fortgeschrittenen Fällen in der Untersuchung der Einsatz der Einatemhilfsmuskulatur. Infolge der diaphragmalen Schwäche entsteht im Liegen oftmals eine paradoxe Atmung, bei der die Bauchdecke bei Inspiration einfällt und sich bei Expiration nach vorn wölbt. Rezidivierende pulmonale Infekte deuten auf einen insuffizienten Hustenstoß und damit unzureichender Atemwegsclearance hin, die bei eingeschränkter Expirationsmuskulatur in Erscheinung tritt.

Die chronisch-ventilatorische Insuffizienz ist charakterisiert durch eine langsame, meist progrediente Hyperkapnie (respiratorische Partialinsuffizienz). Ein stetiger Anstieg des arteriellen  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks ( $\text{P}_a\text{CO}_2$ ) führt analog des Dalton-Gesetzes bzgl. der  $\text{O}_2/\text{CO}_2$ -Bindungskurve (der Gesamtdruck eines Gasgemisches ist die Summe seiner Einzeldrücke) zu einer verringerten Aufnahmekapazität des  $\text{O}_2$  und damit Abfall des arteriellen  $\text{O}_2$ -Partialdruckes ( $\text{P}_a\text{O}_2$ ) mit dem blutgasanalytischen Befund einer respiratorischen Globalinsuffizienz (Schwartzstein and Parker 2006, Ward, Ward et al. 2015). Je nachdem, wie lange diese Hyperkapnie besteht, kommt es zu einer reduzierten Sensitivität der Chemorezeptoren für  $\text{CO}_2$  bei gleichbleibender Sensitivität für  $\text{O}_2$ . Eine Sauerstoffgabe ohne Atmungsunterstützung bei Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung führt daher zu einer Stimulation der  $\text{O}_2$ -Chemorezeptoren und damit zu einer Verminderung der

Atemfrequenz, wodurch die Hyperkapnie weiter verstärkt wird und eine CO<sub>2</sub>-Narkose eintreten kann.

Eine Hypoxie führt relativ schnell zu Beklemmungsgefühlen, Atemnot, Panik, Angst, Zyanose, Verwirrtheit und Bewusstseinsstörungen. Im Gegensatz dazu manifestiert sich eine chronische Hyperkapnie nur sehr langsam und kann in unterschiedlichem Ausmaß zu einer peripheren Vasodilatation, Muskelfaszikulationen, Tremor, Verwirrtheit, verminderter muskulärer Ausdauerleistung und erhöhter Fatigabilität der Muskulatur sowie zentralnervös zu Müdigkeit und Konzentrationsstörungen führen. Insbesondere neuropsychologische Symptome treten früh in Erscheinung, da hier -vor allem die für die Gedächtniskonsolidierung im Papez-Kreis befindlichen Corpora mammillaria und der Hippocampus- besonders vulnerabel für eine Sauerstoffunterversorgung sind (Schmidt-Kastner and Freund 1991). Umfangreiche Studien zur chronischen Hypoventilation und Auswirkung auf die Skelettmuskulatur wurden bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) durchgeführt. Eine chronische Hypoxie und Hyperkapnie führt demnach zu einem Muskelfasershift mit einer Atrophie der Typ-II-Fasern und einer Reduktion der Typ-I-Fasern (Jakobsson, Jorfeldt et al. 1990), verminderten Vaskularisierung der Muskulatur (Jobin, Maltais et al. 1998) und zur Bildung inflammatorischer Mediatoren (bsp. IGF-1) (Casaburi 2001), die die Muskelfunktion –neben der Muskelerkrankung selbst- zusätzlich schädigen.

### 2.3. Muskulär-restriktive Hypoventilationssyndrome

Die Beteiligung der Atemmuskulatur und deren Progression ist bei neuromuskulären Erkrankungen sehr variabel. Es kommen sowohl eine primäre Schwäche des Zwerchfells als erstes Zeichen einer NME ebenso vor wie eine primäre Schwäche der Ausatemmuskulatur (Pfeffer, Povitz et al. 2015, Wenninger and Schoser 2015, Boentert, Wenninger et al. 2017, Wenninger and Schoser 2018, Wenninger, Stahl et al. 2020). In dem überwiegenden Teil der Patienten mit NME entwickelt sich die muskulär-restriktive Ventilationsstörung chronisch (Paschoal, Villalba Wde et al. 2007). Nur bei wenigen Ausnahmen, wie bei krisenhaften Verschlechterungen bei Myasthenia gravis oder einer entzündungsvermittelten Nervenerkrankung mit Schädigung des N. phrenicus wie beim Guillain-Barré-Syndrom (GBS,

akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, AIDP) kommt es zu einer akuten restriktiven Ventilationsstörung, welches rasch in ein respiratorisches Versagen münden kann (Agarwal, Reddy et al. 2006).

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten mit NME manifestiert sich die muskulär-restriktive Ventilationsstörung zunächst durch eine schlafassoziierte Atem-(regulations-)störung (SDB, sleep-disordered breathing). Grund hierfür ist zum einen ein im Schlaf physiologisch reduzierter Atemantrieb und -viel wichtiger- dass die Atemarbeit in Rückenlage nahezu vollständig dem Zwerchfell überlassen bleibt (Berger, Rapoport et al. 2014). Die durch die insuffiziente Ventilation entstehende Hyperkapnie wird teils kompensatorisch durch eine Tachypnoe während des Schlafes abgewendet, was jedoch aufgrund einer dann zusätzlich entstehenden muskulären Aus- oder Über-Belastung des ohnehin schwachen Zwerchfells in einen circulus vitiosus mündet (Aboussouan 2015).

## 2.4. Zentrale Hypoventilationssyndrome

Zentrale Atemregulationsstörungen können Ursache einer Hypoventilation auch bei suffizienter Atemmuskulatur sein. Sie unterscheiden sich zwar pathophysiologisch von den rein muskulär und thorakal restriktiven Ventilationsstörungen grundlegend, kommen jedoch auch bei einer Reihe von hereditären und autoantikörper-vermittelten neuromuskulären Erkrankungen vor. Prinzipiell kann jede Art von Störung des ZNS, insbesondere der Formatio reticularis, ein Hypoventilationssyndrom verursachen. Dazu gehören neben direkten strukturellen Läsionen bsp. durch Blutungen, Raumforderungen oder Ischämien auch angeborene (Undine-Syndrom, Perry's Syndrom), degenerative (M. Parkinson) sowie toxische, stoffwechsel- und erregerbedingte Ursachen.

Die bei NME auftretenden zentralen Hypoventilationssyndrome sind derzeit hinsichtlich der Pathogenese nicht genau verstanden, werden aber im Sinne eines degenerativen Prozesses eingeordnet. Zwar fehlen größere Grundlagenstudien zur Pathophysiologie der zentralen Hypoventilation bei NME, allerdings konnte in bisherigen Untersuchungen eine Assoziation zwischen Veränderungen vor allem der weißen Substanz des Großhirns und dem Ausmaß der zentralen Ventilationsstörung -insbesondere bezüglich der klinischen Symptome

Tagesmüdigkeit und kognitive Einschränkung- gefunden werden (Minnerop, Weber et al. 2011, Schneider-Gold, Bellenberg et al. 2015).

Auf neuromuskulärem Gebiet können zentral bedingte Störungen der Ventilation neben einer postulierten degenerativen Ursache im Rahmen einer Multisystemerkrankung auch autoimmun verursacht sein. Diese zeigen neben den neuropsychologischen und fokalneurologischen Symptomen oftmals eine rasche Progredienz der Hypoventilation und weisen eine deutlich verminderte Lebensqualität sowie dramatisch erhöhte Mortalität auf. So wurde vor kurzem ein Antikörper gegen das Oberflächenprotein IgLON5 identifiziert, das zu einem komplexen neurologischen Syndrom aus zentral bedingter Schlaf- und Bewegungsstörung sowie peripherer Beteiligung mit Muskelatrophie, Muskelkrämpfen und Neuromyotonie führt (Della Marca, Iorio et al. 2014, Bruggemann, Wandinger et al. 2016, Gelpi, Hoftberger et al. 2016, Dale and Ramanathan 2017, Wenninger 2017, Wenninger and Schoser 2018). Aufgrund gesehener Tau-Ablagerungen in spezifischen ZNS-Regionen, unter anderem der *Formatio reticularis*, dem Hypothalamus sowie Thalamus, wird derzeit von einer IgLON5-vermittelten Neurodegeneration im Sinne einer Tauopathie ausgegangen. Die Patienten weisen ein klinisches Spektrum aus einer schweren schlafassoziierten Störung (REM- und non-REM Parasomnie) mit zentraler Schlafapnoe, bulbären Symptomen mit Dysarthrie und Dysphagie mit obstruktiver Schlafapnoe und Stridor, autonome Dysregulationen wie orthostatische Dysregulation, Herzrhythmusstörungen und neuromuskuläre Symptome wie periphere Paresen und Hyperexzitabilitätssyndrome wie Faszikulationen und Muskelkrämpfe auf. Unbehandelt schreitet diese Erkrankung rasch voran und führt zu früher Mortalität. Anhand der derzeit beschriebenen Fälle beträgt die Gesamt-Mortalität –meist aufgrund ventilatorischer Insuffizienz oder durch Herzrhythmusstörungen- über 50% (Wenninger and Schoser 2018).

## 2.5. Obstruktive Hypoventilationssyndrome

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist –wie die zentrale Schlafapnoe- eine Form der schlafassoziierten Atemstörung, die auch bei neuromuskulären Erkrankungen auftreten kann. Das Risiko für eine OSA ist bei NME dadurch erhöht, da schon physiologisch im Schlaf ein verringerter Muskeltonus einen Kollaps der oberen Atemwege fördern kann. Hinzu kommt bei NME eine zusätzliche Schwäche der oropharyngealen Muskulatur im Rahmen

der Grunderkrankung, die diesen Kollaps noch begünstigt. Durch die Verengung des oberen Atemwegs kommt es zu einer Erhöhung des Atemwiderstandes, wodurch eine erhöhte Atemarbeit notwendig wird. Darüber hinaus kann die respiratorische Voraktivierung für die Muskulatur des oberen Atemwegs - insbesondere des M. genioglossus, die etwa 50-150ms vor dem Einatemzug eintritt und die obere Atemwegsmuskulatur auf den nun bevorstehenden negativen Druck vorbereitet, nicht mehr vermittelt werden, wenn eine Erkrankung der Hirnnerven vorliegt (Horner, Innes et al. 1994, Pillar, Fogel et al. 2001, Schneider, Boudewyns et al. 2002, Aboussouan 2015). Begünstigt wird diese Verengung noch durch Faktoren wie eine Makroglossie, die beispielsweise bei der Duchenne-Muskeldystrophie im Rahmen der Grunderkrankung auftritt. Die Inzidenz des OSA ist von Alter, Geschlecht und Konstitution abhängig und steigt zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr kontinuierlich an. Eine (zusätzliche) obstruktive Komponente der ventilatorischen Insuffizienz muss also bei allen Patienten mit klinischen Zeichen der nächtlichen Hypoventilation in Betracht gezogen werden.

## 2.6. Skelettogen-restriktives Hypoventilationssyndrom

Fehlbildungen des Skeletts, insbesondere der thorakalen Wirbelsäule, begünstigen eine thorakal-restriktive Ventilationsstörung. Diese tritt bei NME vor allem bei Erkrankungen in Erscheinung, bei denen die Skelett- und Thoraxentwicklung im Kindes- und frühen Erwachsenenalter durch eine Schwäche der Rückenstrecker- und Schultermuskulatur eingeschränkt oder verzögert ist, bsp. Spinale Muskelatrophie Typ I/II, Morbus Pompe, Kongenitale Myotone Dystrophie, Fazio-skapulo-humerale Muskeldystrophie und einige Gliedergürteldystrophien und Strukturmyopathien. Häufig entsteht eine ausgeprägte Skoliose, Kyphose und/oder Lordose, die chirurgisch versorgt werden muss (Haaker, Forst et al. 2014). Besonders bei Strukturmyopathien kann sich eine Trichterbrust mit Einschränkung in der Atemexkursion bilden, die klinisch meist in Ruhe vom Patienten kaum wahrgenommen, bei körperlichen Aktivitäten aber mit einer Belastungsdyspnoe in Erscheinung tritt. Die durch die Skelettdeformität bedingte Restriktion des Thorax kann trotz suffizienter Atemmuskulatur eine thorakal-restriktive Ventilationsstörung verursachen. Nach operativer Versorgung einer solch schweren Skoliose/Lordose fand sich allerdings nur bei einem Teil der Patienten eine verbesserte Vitalkapazität. Insbesondere existieren Daten

zu verschiedenen NME mit negativem Outcome nach Stabilisierungs-Operation, vor allem bei spinaler Muskelatrophie (SMA) und Duchenne Muskelatrophie (DMD) (Ran, Fan et al. 2016, Holt, Dolan et al. 2017, Kato, Murray et al. 2019, Farber, Phillips et al. 2020).



### **3. Diagnostik des Hypoventilationssyndroms**

Die Kombination aus Anamnese mit typischen klinischen Zeichen der Hypoventilation sowie apparativ-technischen Befunden der Spirometrie und der Blutgasanalyse lässt bei der überwiegenden Mehrzahl der NME eine schnelle und einfache Diagnose zu. Die Ausnahme bilden NME, bei denen sich deren Grundsymptome mit den Zeichen der chronischen Hypoventilation überlappen. Allen voran stehen hier Symptome wie Fatigue, Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen, die typische Symptome beispielsweise bei Myotonen Muskeldystrophien darstellen (Bird 1993, Babacic, Goldina et al. 2018, Wenninger, Montagnese et al. 2018, Wenninger, Stahl et al. 2020). Die muskuläre Ausdauerintoleranz ist ein typisches Symptom bei einer Vielzahl neuromuskulärer Erkrankungen, die sowohl durch die Grunderkrankung selbst als auch durch eine chronische Hypoventilation mit chronischer Hypoxie und chronischer Hyperkapnie der Muskulatur verursacht sein kann (Mador and Bozkanat 2001, Ament and Verkerke 2009) (Kapitel 2). Bei Patienten mit NME und klinischen Zeichen der Hypoventilation (bei frühen Erkrankungsstadien häufig durch ein nächtliches Hypoventilationssyndrom verursacht) sind Spirometrie, Manometrie und ggf. Polysomnographie indiziert (Criée, Baur et al. 2015, Boentert, Wenninger et al. 2017).

Zusammengefasst ist die Kenntnis des Verlaufes und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer ventilatorischen Insuffizienz bei verschiedenen NME essentiell, um die Lebensqualität zu verbessern, Organschäden zu vermeiden und eine frühe Mortalität zu verhindern.

Etabliert haben sich zur Diagnostik einer ventilatorischen Insuffizienz die Spirometrie sowie spezielle Messungen der atemmuskulären Kraft. Ergänzt werden die Befunde durch die Blutgasanalyse. Den meisten Standarduntersuchungen gemein ist, dass es sich um mit arbeitsabhängige Untersuchungsverfahren, sog. volitionale Tests handelt. Für eine aussagekräftige Untersuchung ist damit eine sehr gute Mitarbeit und Motivation des Patienten erforderlich.

#### **3.1. Spirometrie**

Die Standarduntersuchung der Spirometrie liefert zuverlässig über die Bestimmung der forcierten Vitalkapazität (FVC) im Sitzen sowie der Einsekundenkapazität (FEV1) erste

wichtige Erkenntnisse über die Atemfunktion des Patienten. Durch die Ratio FEV1/FVC, die in Normalfall über 75% beträgt, gelingt eine Aussage über eine obstruktive Komponente oder eine Lungenparenchymerkrankung (Tiffenau-Index)(American Thoracic Society/European Respiratory 2002, Kabitz and Atemwegsliga 2014).

Ebenso wie die FVC und die FEV1 gehört der Hustenspitzenstoß (peak cough flow, PCF) zu den empfohlenen Standarduntersuchungen bei NME (West 2012, Boentert, Wenninger et al. 2017, Oczenski 2017). Zudem ist für NME die Analyse der Zwerchfellkraft essentiell, da mit einer Abnahme der Zwerchfellkraft in umfangreichen Studien ein prädiktiver Vorhersagewert über das Überleben abgegeben werden kann (Shoesmith, Findlater et al. 2007). Zunächst ist zur Beurteilung einer diaphragmalen Schwäche die Messung der FVC im Sitzen und im Liegen ein einfacher und gut geeigneter Parameter. Ein Abfall der FVC zwischen Sitzen und Liegen >10% deutet auf eine beginnende diaphragmale Schwäche hin, ein Wert > 20 % ist sicher pathologisch (Fromageot, Lofaso et al. 2001). Das maximal erreichbare Atemzeitvolumen (MVV) bestimmt, wie viel Luft pro Minute geatmet werden kann und ist damit ein Indikator für die Leistungsfähigkeit bzw. die Ausdauer der atemmuskulären Funktion. Um eine Hyperventilation zu vermeiden, wird ein 12-Sekunden andauernder Test mit tiefer In- und Expiration auf eine Minute hochgerechnet und damit das Gesamatemvolumen pro Minute (als L/min) bestimmt. Für Patienten mit eingeschränkter atemmuskulärer Kraft handelt es sich hierbei allerdings meist um ein anstrengendes Testverfahren, das bei zunehmender Atemmuskelschwäche nicht toleriert wird.

### 3.2. Mundverschlussdruck

Als weiterer valider Messparameter für die Atemmuskelkraft gilt der Mundverschlussdruck nach 0,1 sec ( $P_{0.1}$ ). Er wird bei Ruheatmung bei Patienten gemessen, indem intermittierend ohne Vorankündigung 5x ein plötzlicher Verschluss des Einatemventils ausgelöst wird und gilt damit als nicht-volitionale Messung. Zudem liefert er ein indirektes Maß zur Abschätzung des zentralen Atemantriebs. Die Bestimmung des mit arbeitsabhängigen maximalen Mundverschlusdrucks bei der Einatmung ( $P_{I_{max}}$ ) und Ausatmung ( $P_{E_{max}}$ ) liefern Werte für die globale Atemmuskelkraft und sind aufgrund ihrer Einfachheit sehr weit verbreitet. Aus

$P_{0.1}/P_{I_{max}}$  errechnet sich unabhängig vom Lungenvolumen die respiratorische Kapazität und erlaubt eine Abschätzung der momentanen Beanspruchung der Atemmuskulatur bei der Einatmung (Kabitz and Atemwegsliga 2014). Die kritische Grenze liegt hier bei etwa 20-25%. Wird die Grenze dauerhaft überschritten, ist mit einem atemmuskulären Versagen zu rechnen.

### 3.3. Manometrie

Insbesondere für klinische Studien haben sich in den letzten Jahren bei NME Messungen etabliert, die auf einfache Weise die atemmuskuläre Kraft messen und die gleichzeitig eine hohe Korrelation mit den bisherigen Testverfahren wie der FVC aufweisen (De Troyer, Borenstein et al. 1980, Schoser, Fong et al. 2017, Wenninger, Stahl et al. 2020). Sie sind nicht nur als Screening hinsichtlich einer restriktiven Ventilationsstörung geeignet (Wenninger, Stahl et al. 2020), sondern liefern neben der hohen Aussagekraft über den Grad der Einschränkung auch eine Aussage über die Prognose (Schoser, Fong et al. 2017). Zu diesen Messungen zählen die maximale inspiratorische und expiratorische Atemkraft (maximal inspiratorischer Druck, MIP und maximal expiratorischer Druck, MEP), die mit Hilfe eines speziellen Verschluss-Ventils getestet werden, gegen das der Patient mit maximaler Kraft atmet. MIP spiegelt in erster Linie die Stärke des Zwerchfells und der Brustwandmuskulatur sowie die Thoraxelastizität wider, dagegen MEP die Ausatemkraft der Expirationsmuskelgruppe, vor allem der Bauch- und Brustwandmuskulatur (Lyll, Donaldson et al. 2001, Sachs, Enright et al. 2009). Aufgrund eines nur kleinen Handmessgerätes, der einfachen Bedienung und der Praktikabilität im täglichen Einsatz sind MIP und MEP mittlerweile als Standarddiagnostik bei NME empfohlen (Boentert, Wenninger et al. 2017). Für eine gute Aussagekraft wird das beste Ergebnis aus 3 Versuchen, die eine gute Reproduzierbarkeit aufweisen, herangezogen. Bei einigen NME kann ein ausreichend dichter Mundschluss um ein spezielles flaches Mundstück aufgrund einer insuffizienten bukkalen Muskulatur nicht erreicht werden, so dass bei diesen Patienten alternativ der nasale inspiratorische Druck (SNIP) über eine Nasensonde erhoben werden kann. PCF, MIP, MEP und SNIP sind in der Praxis sehr einfache und schnelle Verfahren. Klinische Studien zeigen, dass sie eine Atemmuskelschwäche früher und sensativer detektieren können als die FVC (Cho, Lee et al. 2016, Wenninger, Stahl et al. 2020).

Für die einfache Praxis sind für MIP, MEP und SNIP untere Normwerte publiziert, die jedoch nur eine sehr grobe Aussage über eine Einschränkung der Atemmuskulären Kraft zulassen (Tabelle 1). Werden diese unteren Normwerte unterschritten, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Reduktion in der FVC und damit eine ventilatorische Insuffizienz vor. Relevant für die Praxis ist aber eine möglichst frühe Detektion einer auch nur geringen ventilatorischen Insuffizienz. Eine bessere prädiktive Aussagekraft besteht dann, wenn die Untersuchungsergebnisse der Manometrie mit Normwerten anhand von Geschlecht und Alter beurteilt werden. Diese Sollwerte liegen dann zwar über den publizierten unteren Normwerten, haben aber höhere individuelle prädiktive Aussagekraft (% vom Soll bzw. % predicted) (Wenninger, Stahl et al. 2020).

### 3.4. Nicht-mitarbeitsabhängige Messungen der Atemfunktion

FVC, FEV<sub>1</sub>, MIP, MEP und PCF sind volitionale Messungen und daher mitarbeits- und motivationsabhängig. Im Bereich der nicht-volitionalen Messungen kann der Mundverschlussdruck herangezogen werden ( $P_{0.1}$ ), für die Errechnung der respiratorischen Kapazität und der Beanspruchung der Atemmuskulatur ist aber zusätzlich der  $PI_{max}$  notwendig, der wiederum mitarbeitsabhängig ist. Studien beschäftigen dich daher mit weiteren nicht-invasiven und zum Teil semi-invasiven Methoden, um die atemmuskuläre Kraft möglichst mitarbeitsunabhängig evaluieren zu können. Der transdiaphragmale Druck über ösophageale Drucksonden mit magnetisch evozierter Zwerchfellstimulation oder die EMG-Ableitung der Zwerchfellexkursion nach magnetisch evozierter Phrenicus-Stimulation sind Beispiele, die aber aufgrund des hohen Aufwandes keine Routinediagnostik darstellen (Man, Moxham et al. 2004, Pfeifer 2012, Ansari and Hahn 2017, Welch, Mildren et al. 2017, Spiesshoefer, Henke et al. 2019).

### 3.5. Aussagekraft neuer und alter Testverfahren

Relevant ist eine Korrelation der in den Standarduntersuchungen erhobenen Werte mit Ergebnissen der „neuen“ Untersuchungsverfahren. Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Tests (Mundverschlussdruck, SNIP, MIP, FVC sitzend und liegend) belegen eine sehr gute Korrelation und eine gleichwertige prognostische Aussagekraft (Park, Kim et

al. 2016). So fand sich bei 75 % der Patienten eine ausgesprochen gute Korrelation zwischen dem Mundverschlussdruck und der Magnetstimulation des N. phrenicus (Santos, Desmarais et al. 2017), zudem konnte eine gute Korrelation zwischen dem sonographisch gemessenen Verhältnis der Zwerchfelldicke zwischen In- und Expiration und der FVC, aber auch der sonographisch gemessenen Kontraktilität des M. rectus femoris bei Patienten mit COPD gefunden werden (Francis, Hoffer et al. 2016, Noda, Sekiguchi et al. 2016, Maynard-Paquette, Poirier et al. 2020). Der nicht-volitionale Mundverschlussdruck zeigte valide Korrelationen zur mit arbeitsunabhängigen transdiaphragmalen Druckmessung (Topeli, Laghi et al. 1999).

Neben der Erstdiagnostik ist die prädiktive Aussagekraft der volitionalen Messungen für den Erkrankungsverlauf essentiell. Dabei zeichnet sich die FVC durch eine sehr gute prädiktive Vorhersagekraft bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) hinsichtlich Überleben aus (Baumann, Henderson et al. 2010), während sowohl der PCF, als auch der MIP und MEP früher und sensitiver als die FVC eine atemmuskuläre Schwäche aufzeigen können (Lyll, Donaldson et al. 2001, Wenninger, Stahl et al. 2020).

### 3.6. Blutgasanalyse

Ergänzend zu den technischen Befunden der Spirometrie und atemmuskulären Kraft sind Befunde der Blutgasanalyse essentiell zur Entscheidungsfindung einer Therapieeinleitung und -Überwachung. Maßgeblich fließen hier der  $P_aCO_2$  und  $P_aO_2$  ein. Zunächst ist für NME typisch, dass mit zunehmender Einschränkung der FVC eine nächtliche Hypoventilation mit Hyperkapnie entstehen kann, die die entsprechenden ersten Symptome verursacht (Kapitel 2.2.). Bis zum Beginn dieser Symptome bleibt eine atemmuskuläre Schwäche meist aufgrund unspezifischer Symptome nicht erkannt. In der Frühphase der NME kann allerdings der tagsüber gemessene  $P_aCO_2$  in der Blutgasanalyse noch normal sein, während bereits eine schlafassoziierte Atemstörung (SDB, sleep-disordered breathing) mit Hyperkapnie besteht (Young and Boentert 2015, Boentert, Drager et al. 2016, Boentert, Wenninger et al. 2017, Spiesshoefer, Runte et al. 2019). Eine Messung des nächtlichen  $SpO_2$  (sog. „Fingerclip“) liefert in frühen Erkrankungsstadien keine ausreichende Aussage über eine durch die ventilatorische Insuffizienz verursachte Hyperkapnie und ist damit bei Patienten mit NME

unzureichend. Ab einer FVC von  $< 60\%$  ist eine schlafbezogene Atemstörung wahrscheinlich, ab einer FVC von unter  $40\%$  besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit eine nächtliche Hyperkapnie. Bei FVC-Werten von  $< 25\%$  ist auch eine Tages-Hyperkapnie zu erwarten (Boentert, Wenninger et al. 2017). Bei klinischen Zeichen der nächtlichen Hypoventilation sollte daher auch bei Normalbefunden der Spirometrie und Blutgasanalyse eine Polysomnographie gefordert werden mit mindestens Messung des transkutanen  $\text{SpO}_2$  und  $\text{SpCO}_2$  im nächtlichen Verlauf. Die Polysomnographie liefert relevante Hinweise für eine nächtliche restriktive, obstruktive oder zentral bedingte Hypoventilation oder Apnoephasen (Kushida, Littner et al. 2005, Boentert, Drager et al. 2016, Boentert, Wenninger et al. 2017). Die prädiktive Aussagekraft der Werte der Blutgasanalyse bezogen auf Ergebnisse der Manometrie ist selten untersucht; in einer eigenen Studie konnte hier keine Assoziation gefunden werden (Wenninger, Stahl et al. 2020).

### 3.7. Schlafmedizinische Untersuchungen: Polygraphie und Polysomnographie

Bei der Diagnostik nächtlicher Hypoventilationssyndrome kommen die Polysomnographie und die vereinfachte Methode der Polygraphie zum Einsatz. Dabei kann die Polygraphie als „Screening“ eingesetzt werden, denn hier werden respiratorische, kardiovaskuläre und akustische Parameter während des Schlafes aufgezeichnet. In der Polysomnographie werden zusätzlich eine Schlaf-EEG-Ableitung, Augenbewegungen durch ein Elektrookulogramm (EOG) vom linken und rechten Orbitarand, ein Elektromyogramm vom M. mentalis, M. submentalis, M. tibialis anterior (Oberflächen-EMG), ein mindestens 1-Kanal-EKG sowie eine Videometrie entsprechend der Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) aufgezeichnet. Die Polygraphie ist insgesamt für neuromuskuläre Patienten nicht zur sicheren Diagnosestellung geeignet, so dass im Verdachtsfall immer eine Polysomnographie gefordert werden sollte (Riemann, Baum et al. 2017).

Um eine progrediente ventilatorische Insuffizienz möglichst frühzeitig erkennen und behandeln zu können, sind bei NME regelmäßige Verlaufsuntersuchungen alle drei bis zwölf Monate empfohlen (Windisch, Walterspercher et al. 2010). Dies auch, um den ggf. optimalen Zeitpunkt der Initiierung einer maschinellen Beatmung zu bestimmen. Dies hat sowohl für

die Lebensqualität des Patienten Relevanz, als auch aus wissenschaftlicher Sicht, da eine verfrühte Einleitung einer Beatmung nicht mit einem positiven Outcome hinsichtlich späterer Beatmungspflichtigkeit oder Überleben assoziiert ist (Jacobs, Brown et al. 2016).

Tabelle 1: Parameter der Spirometrie sowie der atemmuskulären Kraftmessung

Parameter	Einheit	Normwerte/Regressionsformeln
<b>FVC<sup>(1)</sup></b> Forcierte Vitalkapazität	Liter / % der Norm	Allgemeiner Normwert FVC >75-80% der Norm: Männer: $[(0,052 \times \text{Größe in cm}) - (0,022 \times \text{Alter}) - 3,6]$ Frauen: $[(0,041 \times \text{Größe in cm}) - (0,018 \times \text{Alter}) - 2,69]$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitzende VC &lt; 60%: schlafbezogene Atemstörung wahrscheinlich</li> <li>• Sitzende VC &lt; 40% assoziiert mit nächtlicher Hyperkapnie</li> <li>• Sitzende VC &lt; 25% assoziiert mit Tages-Hyperkapnie</li> <li>• Abfall der VC zwischen Sitzen/Liegen: &gt; 20% diaphragmale Schwäche<sup>(2)</sup></li> </ul>
<b>FEV1</b> Einsekundenkapazität	l/s	Frauen: $3,95 \times \text{Größe in cm} - 0,025 \times \text{Alter} - 2,60$ Männer: $4,30 \times \text{Größe in cm} - 0,029 \times \text{Alter} - 2,49$
<b>MEP<sup>(3)</sup></b> Maximal expiratorischer Druck	cmH <sub>2</sub> O	Frauen: $> 70 \text{ cm H}_2\text{O} [(>95 - (0,57 \times \text{Alter}))]$ Männer: $> 100 \text{ cm H}_2\text{O} [(>117 - (0,83 \times \text{Alter}))]$
<b>MIP<sup>(3)</sup></b> Maximal inspiratorischer Druck	cmH <sub>2</sub> O	Frauen: $> 60 \text{ cmH}_2\text{O} [> 62 - (0,5 \times \text{Alter})]$ Männer: $> 70 \text{ cmH}_2\text{O} [> 62 - (0,15 \times \text{Alter})]$
<b>SNP/SNIP</b> Nasaler Inspirationsdruck	cmH <sub>2</sub> O	Frauen: $> 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ Männer: $> 70 \text{ cmH}_2\text{O}$
<b>PEF</b> Peak Expiratory Flow	l/s	Frauen: $5,50 \times \text{Größe in cm} - 0,030 \times \text{Alter} - 1,11$ Männer: $6,14 \times \text{Größe in cm} - 0,043 \times \text{Alter} + 0,15$
<b>PCF</b> Hustenspitzenstoß/ Hustenstärke	l/min	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160-270 l/min erhöhte Wahrscheinlichkeit für respiratorische Infekte</li> <li>• &lt; 160 l/min unzureichende Atemwegsreinigung</li> </ul>
<b>P<sub>0.1</sub></b> Mundverschlussdruck nach 0,1 sec	kPa	<0,3 kPa
<b>PI<sub>max</sub></b> maximaler Mundverschlussdruck bei der Einatmung	kPa	Frauen: $> 7,0 \text{ kPa}$ Männer: $> 8,0 \text{ kPa}$
<b>P<sub>0.1</sub>/PI<sub>max</sub></b> respiratorische Kapazität	%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frauen und Männer &lt; 20 %</li> <li>• Frauen und Männer &gt; 20-25%: atemmuskuläres Versagen wahrscheinlich</li> </ul>
<b>BGA</b> Blutgasanalyse	mmHg	pO <sub>2</sub> : $> 75 \text{ mmHg}$ pCO <sub>2</sub> : $35 - 45 \text{ mmHg}$

(1) FVC nach (American Thoracic Society/European Respiratory 2002); (2) FVC-Abfall nach (Fromageot, Lofaso et al. 2001); (3) MIP/MEP nach (Evans and Whitelaw 2009); PCF=Peak cough flow; PEF=Peak expiratory flow; SNP/SNIP=Sniff nasal inspiratory pressure; FEV1= Forced Expiratory Pressure in 1 Second;

## 4. Therapie von Hypoventilationssyndromen

### 4.1. Historischer Überblick

Die Entwicklung der Beatmung geht zurück bis zu Aufzeichnungen über Wiederbelebungen durch Mund-zu-Mund-Beatmung ägyptischer Überlieferungen um 1.300 aD. und biblischer Schriften um 800 aD. – mit den Einschränkungen der Übersetzungs- und Interpretationsfreiheit solcher Schriftstücke. Bis Ende des 17. Jahrhunderts war eine Beatmung „lediglich“ zu Wiederbelebungs Zwecken beschrieben und erforscht und die anatomischen und physiologischen Zusammenhänge nicht verstanden. Letzteres ist selbstverständlich den bis zu dieser Zeit herrschenden Lehren, Gesetzen und auch Religionen zuzuschreiben, u.a. dass Sektionen bis zum Ende des Mittelalters verboten waren bzw. ketzerisch galten und somit grundlegende Verständnisse über kardiorespiratorische Zusammenhänge nicht erforscht werden konnten (Trubuhovich 2006). Das Verständnis über Leben und Überleben Anfang des 18. Jahrhunderts, unter anderem der hohen Zahl an Ertrinkungsopfern in den Hafenstädten oder Erstickungsopfern im Bergbau geschuldet, sorgte für ein Umdenken und führte sogar in einigen Ländern Europas zu kaiserlichen Erlassen, die den heutigen „Empfehlungen für Ersthelfer“ ähneln, nämlich der Wiederbelebung mittels Mund-zu-Mund-Beatmung (Ahnefeld and Brandt 2002). Blasebalge zur Luftapplikation wurden Ende des 17. Jahrhunderts mit dem Resuscitation-Set der *Humane Society* beschrieben, die bereits flexible Tuben enthielten. Weiterentwicklungen umfassten Ventilmechanismen und Doppelkammern zur Wechseldruckbeatmung. In Deutschland war Anfang des 18. Jahrhunderts der Beatmungs-Apparat „Apodopnik“ von Gorcy verbreitet – allerdings nur zu Wiederbelebungs Zwecken (Dräger 1995, Niggebrügge 2011). Zu Beginn des 19. Jahrhunderts führten vermehrte Berichte über Lungenverletzungen durch eine Überdruckbeatmung zur Entwicklung eines skalierten Sicherheits-Blasebalges, doch selbst dieser konnte die Bedenken einiger Experten aufgrund selbst durchgeführter Experimente mit entstandenen Lungenemphysemen und Pneumothoraces nicht entkräften, so dass zunächst eine neue Methode – die der Thoraxkompression durch Bandagen um den Thorax- Einzug in die Empfehlungen zur Wiederbelegung fand. Die eigentliche Ventilation selbst war damit ab ca. 1830 zunächst nicht mehr empfohlen worden.



Die folgenden Jahre waren geprägt von unterschiedlichen Empfehlungen, u.a. Kompression des Thorax in Bauch- oder Seitenlage, Zug der Arme nach oben, um den Brustkorb zu erweitern oder Lagerung des Patienten auf Kleiderrollen in Höhe des Epigastriums mit nachfolgender Kompression des Thorax. Bis Ende des 19. Jahrhunderts finden sich daher verschiedene Beschreibungen zur Wiederbelebung.

Zeitgleich war bis dahin aber auch das Prinzip der Unterdruckbeatmung Gegenstand der Forschung. Spätestens mit der sich rasch ausbreitenden Polio-Epidemie Ende des 19. Jahrhunderts bis Mitte der 1950er Jahre in den USA und Europa war die Entwicklung von Tank-Respiratoren („Eiserne Lunge“, „Cuirass“, „Pneumatischer Panzer“ und andere) notwendig geworden. Diese symptomatische Therapie der Unterdruckbeatmung konnte die Todesrate bis zur Einführung des Salk-Schluck-Impfstoffes im Jahr 1955 zwar deutlich senken, jedoch stellte dies eine sehr kostspielige und geräteintensive Medizin dar, die nicht jedem zuteilwerden konnte (Lassen 1953). Der Poliomyelitis-Erkrankung seiner Ehefrau Katharina Baur geschuldet entstand durch den Unternehmer Dr. med. h.c. Friedrich Baur (1890-1965) im Jahr 1953 nach Gründung der Friedrich-Baur-Stiftung im Innenhof der Medizinischen Klinik München ein erstes Forschungs- und Beatmungszentrum für zunächst Virus- und später allgemein Muskelerkrankungen zur Versorgung schwerst betroffener Patienten, die einer Beatmung -damals mittels „Eiserner Lunge“- bedurften. Er gilt seither als Pionier der Förderung der Versorgung schwerstkranker, beatmungspflichtiger Patienten (Friedrich-Baur-Stiftung 2020).



Abbildung 3: Prof. Bodechtel mit Dr. Friedrich Baur.

*"Ich konnte beobachten, dass die Kinderlähmung eine der grausamsten Krankheiten ist, die den Menschen befallen kann ... was ich im Leben erarbeitet habe, soll einmal helfen, die Menschen von diesem furchtbaren Leiden zu befreien." (Friedrich-Baur-Stiftung 2020)*

Ein langsamer Wechsel von Unter- auf Überdruckbeatmung folgte Anfang des 20. Jahrhunderts durch die Ergebnisse erster Langzeitbeatmungen durch Überdruckbeatmung durch George Fell und Joseph O'Dwyer. Hierbei wurden sowohl Trachealtuben als auch Mund-Nasen-Masken verwendet (Trubuhovich 2007, Trubuhovich 2008). Obwohl von Klinikern -allen voran in Deutschland dem Chirurgen Ernst F. Sauerbruch- als unphysiologische und unwirksame Maßnahme abgelehnt, folgten Weiterentwicklungen durch Rudolph Matas und Heinrich Brat, die unter anderem eines der ersten

Narkosebeatmungsgeräte („Brat-Apparat“) entwickelten. Dieser lieferte die Grundlage für den 1912 auf den Markt gebrachten „Dräger-Kombi“ – einer Kombination aus dem „Brat-Apparat“ und dem von Dräger von 1907-1908 entwickelten „Pulmotor“. Dieser vereinte eine Sauerstoffgabe, Beatmung und Narkosemöglichkeit über eine Nasen-Mund-Maske. In den Folgejahren wurden diese Überdruckbeatmungsgeräte in ihrer Technik verfeinert, mit weiterem Zubehör versehen (bsp. Absaugvorrichtung) und zunehmend kompakter gebaut, um mobile Transporte zu ermöglichen.

#### 4.2. Moderne Beatmungsmedizin bei neuromuskulären Erkrankungen

Pathophysiologischer Grundgedanke der maschinellen Ventilation ist die Unterstützung der insuffizienten Atempumpe, die eine ausreichende Ventilation, d.h. Transport von sauerstoffreicher Außenluft in die Alveolen und Abtransport von Kohlendioxid aus dem Körper, nicht mehr eigenständig bewerkstelligen kann. Auch, wenn die heute übliche Überdruckbeatmung tatsächlich streng genommen sehr unphysiologisch ist, ist sie derzeit die einzige Therapieform, die bei allen Arten respiratorischer Insuffizienz eingesetzt werden kann. Die in der heutigen modernen Beatmungsmedizin verfügbaren Geräte ermöglichen eine ausgesprochen sensitive und fein justierbare, computergestützte Beatmung. Im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen ist heutzutage nahezu ausschließlich eine druckkontrollierte Beatmung (je nach Hersteller: PCV, PSV, aPCV, BiLevel+ASB, etc.) indiziert, um die durch die Muskelschwäche bedingte insuffiziente Atempumpe zu unterstützen. Die Dauer der Beatmung und der Beatmungsdruck (Unterstützungsdruck) richten sich dabei nach der klinischen Symptomatik, der Beatmungsdrücke und der Blutgasanalyse.

In der modernen Medizin sind Beatmungsgeräte unerlässlich – sowohl zur Notfall-, Kurzzeit- als auch Langzeitbeatmung. Bis auf wenige Ausnahmen erfolgt eine maschinelle Beatmung heutzutage im sog. druckkontrollierten Modus, d.h. die Beatmungsunterstützung wird bei Erreichen eines festgelegten maximalen Beatmungsdruckes beendet und der Ausatemvorgang eingeleitet. Diese druckkontrollierte Beatmung hat die rein volumenkontrollierte Beatmung weitgehend abgelöst und ermöglicht eine sog. lungenprotektive Beatmung, d.h. Verhinderung von beatmungsassoziierten Lungenschädigungen (Barotrauma) wie Pneumothorax, Schonung der Alveolen durch

Verhinderung von Scherkräften und gleichzeitig Rekrutierung einer möglichst großen Anzahl von Alveolen zur bestmöglichen Oxygenierung (Turner, Ofori-Amanfo et al. 2013).

In wenigen Fällen der neuromuskulären Erkrankungen, bsp. bei nur geringer restriktiver und deutlich im Vordergrund stehender obstruktiv bedingter Ventilationsstörung, ist eine CPAP-Therapie (continuous positive airway pressure) oftmals ausreichend. Diese sorgt während der Spontanatmung des Patienten während der Ein- und der Ausatmung für einen Überdruck (PEEP, positive end-expiratory pressure) im nasopharyngealen Raum, wodurch ein Kollaps der oropharyngealen Muskulatur verhindert und damit der Atemweg offengehalten wird. Atemtiefe, Atemfrequenz und auch Luftdurchfluss werden durch den Patienten selbst bestimmt, so dass diese Therapie bei restriktiven Ventilationsstörungen aufgrund fehlender Unterstützung der insuffizienten Atemmuskulatur ineffektiv bleibt (Oczenski 2017).

Weitere Methoden wie die direkte Zwerchfell- oder die N.-phrenicus-Stimulation sind bei neuromuskulären Erkrankungen nur mangelhaft publiziert und haben sich bei Veröffentlichungen mit geringer Fallzahl nur in Einzelfällen als erfolgreich gezeigt. Zwar war eine Verbesserung der Atemfunktion bei Patienten mit M. Pompe durch Zwerchfellstimulation in einer kleinen Studie zu verzeichnen (Smith, Fuller et al. 2016), aber schon aufgrund des Pathomechanismus wäre schwer vorstellbar, dass eine solche Therapie bei primären Myopathien oder gar Neuropathien eine langfristige Stabilisierung der Atempumpe erreichen kann. Bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose führte diese Therapieform zu erhöhter Letalität (Wood 2015, Morelot-Panzini, Nierat et al. 2018, Guimaraes-Costa, Nierat et al. 2019). Etabliert hat sich dieses Verfahren aber bei Patienten mit zervikalem Querschnittsyndrom oberhalb HWK 4 (Abdunnur and Kim 2015, Garara, Wood et al. 2016), was pathophysiologisch auch verständlich ist.

Eine O<sub>2</sub>-Gabe sollte -wenn überhaupt- bei restriktiven respiratorischen Störungen nur sehr kontrolliert erfolgen. Die einzig sinnvolle Therapie der restriktiven respiratorischen Schwäche ist die Entlastung der muskulären Atempumpe durch eine (Masken-)beatmung (NIV). Bei zugleich bestehenden bulbären Symptomen kann -je nach Prognose- eine invasive Beatmung angestrebt werden (Rabinstein 2016).

Symptomatische Therapieformen wie die physiotherapeutische Atemanleitung können die Ventilation verbessern und assoziierte Komplikationen wie bronchopulmonale Infekte ein Stück weit verhindern – das Fortschreiten der Erkrankung und wahrscheinlich auch den Beatmungsbeginn aber nicht wesentlich hinauszögern. In einer eigenen Arbeit wurde daher die Sicherheit und die Effektivität eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings durch repetitive Inhalationen gegen einen individuellen Einatemwiderstand bei Patienten mit Morbus Pompe, die eine langsam-progrediente muskulär-restriktive Ventilationsstörung aufwiesen, untersucht (Kapitel 6.2.). Die Einatemkraft verbesserte sich signifikant bereits nach sechs Wochen Training. Auch nach einer nachfolgenden Therapiepause von sechs Wochen blieb die Atemmuskelkraft stabil verbesserte sich nach einem Training von weiteren neun Monaten stetig (Wenninger, Greckl et al. 2018). In anderen Studien mit zum Teil rascherer Progredienz der restriktiven Ventilationsstörung konnten ähnliche Effekte nachgewiesen werden (Martin, Stern et al. 1986, Rodillo, Noble-Jamieson et al. 1989, Gozal and Thiriet 1999, de Freitas Fregonezi, Resqueti et al. 2006, Berlowitz and Tamplin 2013, Aslan, Gurses et al. 2014, Jones, Crisp et al. 2014, Jones, Crisp et al. 2016).

#### **4.3. Indikation zur maschinellen Beatmung bei neuromuskulären Erkrankungen**

Da das Ausmaß der ventilatorischen Insuffizienz zum Teil nur unzureichend mit dem Ausmaß der Extremitäten-Muskelschwäche korreliert, sind regelmäßige Kontrollen der Atemfunktion indiziert. Je nach neuromuskulärer Erkrankung unterscheiden sich daher Beatmungsbeginn und Progression der ventilatorischen Insuffizienz deutlich. Es existieren daher für einzelne Erkrankungen Empfehlungen zur regelmäßigen Diagnostik und Therapie (Society 2002, Bushby, Finkel et al. 2010, Windisch, Walterspacher et al. 2010, Sansone and Gagnon 2015, Boentert, Prigent et al. 2016, Boentert, Wenninger et al. 2017, Evangelista, Dias et al. 2017). Zusammengefasst besteht die Indikation zur Beatmung bei Vorliegen pathologischer Befunde aus klinischer Symptomatik, Spirometrie und Blutgasanalyse. Da sich die ventilatorische Insuffizienz bei NME häufig zunächst als nächtliches Hypoventilationssyndrom i.S. einer schlafbezogenen Atemstörung mit Hyperkapnie bemerkbar macht, sind Messungen des nächtlichen  $\text{PaCO}_2$  jedenfalls indiziert. Letztere kann mit mittlerweile guten Geräten transkutan im nächtlichen Verlauf abgeleitet werden, ohne auf mehrfache nächtliche Blutgasanalysen zurückgreifen zu müssen. Eine bloße Messung

des transkutanen  $\text{SpO}_2$  ist bei Patienten mit NME nicht immer ausreichend. Zwar kann eine längere Entsättigung mit einem  $\text{SpO}_2 < 90\%$  über 10% der gemessenen Zeit auf eine nächtliche Hypoventilation hinweisen, stellt jedoch alleine keine Indikation für eine Beatmung dar (siehe Kapitel 3). Je nach Erkrankung und Publikation gilt ein nächtlicher oder auch tagsüber gemessener  $\text{PaCO}_2 > 45\text{mmHg}$  als pathologisch. Gleichzeitig fließen Werte der Spirometrie in die Beurteilung ein. Die Empfehlungen variieren hier gering, im Wesentlichen ist eine Beatmung indiziert bei klinischen Symptomen der Hypoventilation und einer  $\text{FVC} < 70\text{-}75\%$  (Finder, Birnkrant et al. 2004, Windisch, Walterspacher et al. 2010, Sansone and Gagnon 2015). Eine verfrühte Beatmung i.S. einer prophylaktischen Therapie erbrachte in klinischen Studien keine Verzögerung der Krankheitsprogredienz (Windisch, Walterspacher et al. 2010, Jacobs, Brown et al. 2016).

#### 4.4. Effekte der maschinellen Beatmung bei Hypoventilationssyndromen

Die maschinelle Beatmung verbessert nachweislich die durchschnittliche Sauerstoffsättigung der Gewebe, wodurch hypoventilationsbedingte Symptome verringert, die Lebensqualität verbessert und das Überleben verlängert werden (Markstro, Sundell et al. 2002, Bourke, Tomlinson et al. 2006, Ambrosino, Carpine et al. 2009, Miller, Jackson et al. 2009, Boentert, Wenninger et al. 2017). Die umfangreichsten Studien zur Verlängerung des Überlebens liegen für die amyotrophe Lateralsklerose vor, für die eine Überlebenszeitverlängerung insgesamt von ca. 11 Monaten gezeigt werden konnte. Dabei ist die Beatmungszeit pro Tag ausschlaggebend – eine Verlängerung des Überlebens konnte um mindestens 7 Monate gezeigt werden, sofern die nichtinvasive Beatmung länger als 4 Stunden/Tag angewendet wurde (Miller, Jackson et al. 2009). Der Beatmungsweg, d.h. invasive oder nicht-invasive Beatmung, ist bei neuromuskulären Erkrankungen zusammengefasst ohne signifikanten Unterschied hinsichtlich Lebensqualität und Überleben (Miller, Jackson et al. 2009). In einer Studie zeigten Patienten mit verschiedenen, sehr langsam fortschreitenden NME einen geringen Vorteil in der Lebensqualität unter invasiver Beatmung (Markstro, Sundell et al. 2002). Die Wahl zwischen invasiver und nichtinvasiver Beatmung ist abhängig von der Symptomatik, der zu erwartenden Prognose der Erkrankung und ethischen Vorstellungen des Patienten, wobei eine initiale oder früh im Verlauf hinzutretende bulbäre Beteiligung medizinische Gründe für eine invasive Beatmung

darstellen. In einigen Fällen kann aber auch eine ausgeprägte Maskenintoleranz eine Indikation für eine invasive Beatmung sein. Bezüglich des Beatmungszugangs existieren aus oben genannten Gründen deutliche regionale Unterschiede. In Deutschland eher unüblich, waren in einer japanischen Studie 33% der ALS-Patienten invasiv beatmet mit einer entsprechend hohen mittleren Überlebenszeit von 74 Monaten (Tagami, Kimura et al. 2014).

## 5. Neuromuskuläre Erkrankungen mit Hypoventilationssyndromen

### 5.1. Überblick

Grob kann ein Unterschied zwischen den angeborenen und den erworbenen NME hinsichtlich ihrer Progression festgestellt werden. Die einzelnen NME unterscheiden sich dabei hinsichtlich ihrer Symptomatik aber grundlegend voneinander, da sowohl bei den erworbenen als auch bei den angeborenen Muskelerkrankungen einzelne Muskel(-gruppen) selektiv und unterschiedlich stark betroffen sein können. Dies gilt neben der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur auch für die Atemmuskulatur (Pfeffer, Povitz et al. 2015, Cho, Lee et al. 2016, Wenninger and Schoser 2018, Wenninger, Stahl et al. 2020). Bei der sporadischen Einschlusskörpermyositis (IBM – Inclusion Body Myositis), einer Myositis bei Patienten typischerweise > 55 Jahren, entwickelt sich sehr häufig ein obstruktives Schlafapnoesyndrom durch Insuffizienz der oropharyngealen Muskulatur. Eine muskuläre Schwäche der in- und expiratorischen Muskeln ist dagegen eine Rarität und wurde bisher lediglich in einem Fall publiziert (Jethava, Ali et al. 2013, Dimachkie and Barohn 2014). Dagegen imponiert bei immunvermittelten Myositiden wie dem Jo-1-Antisynthetase-Syndrom oder der Dermatomyositis neben einer Atemmuskelschwäche häufig auch eine interstitielle Lungenfibrose (oftmals auch als erstes klinisches Zeichen), die zu einer subakuten Kombination aus muskulär-restriktiver Störung und Lungenparenchymerkrankung führen kann (Monti, Montecucco et al. 2017, Wenninger and Schoser 2018).

Eine regelmäßige Diagnostik ist ebenfalls bei den chronisch-progredient verlaufenden, jedoch häufig in akutes respiratorisches Versagen mündenden erblichen NME wie die kongenitale myotone Dystrophie (CDM) und die Muskeldystrophie Duchenne (DMD) notwendig (siehe 5.3.1) (Bach, Ishikawa et al. 1997, Finder, Birnkrant et al. 2004, Bushby, Finkel et al. 2010, Wenninger, Montagnese et al. 2018). Gliedergürteldystrophien (LGMD) sind klinisch und im Erkrankungsverlauf heterogen, so dass hier die Kenntnis der Mitbeteiligung der Atemmuskulatur Grundlage für eine suffiziente Versorgung ist. Insbesondere aufgrund der häufigen kardialen Beteiligung sollte zur Differentialdiagnose einer klinisch in Erscheinung tretenden Belastungsdyspnoe eine zusätzliche Überprüfung der Lungenfunktion erfolgen. Besonders die rezessiv vererbten Sarkoglykanopathien LGMD R3 – R6 und die Dystroglykanopathien R9 – R11 gehen häufig mit einer ventilatorischen

Insuffizienz einher (Tabelle 2) (Faysoil, Onga et al. 2016, Angelini, Giaretta et al. 2018). Eine ventilatorische Insuffizienz ist auch bei einer Reihe myofibrillärer Myopathien (MFM) beschrieben (Semmler, Sacconi et al. 2014). Besonders hervorzuheben ist dabei die autosomal-dominant vererbte HMERF (Hereditary Myofibrillar Myopathy with Early Respiratory Failure, MFM9) (Tabelle 2) (Tasca and Udd 2018).

Bei der Gruppe der spinalen Muskelatrophien sind maßgeblich der Typ I und der Typ II von einer respiratorischen Insuffizienz betroffen, es können aber auch seltener Erwachsene des Typ III Symptome der Hypoventilation oder in klinischen Tests eine ventilatorische Insuffizienz aufweisen (Prior and Finanger 1993, Sansone, Racca et al. 2015, Boentert, Wenninger et al. 2017, Finkel, Mercuri et al. 2018, Walter, Wenninger et al. 2019, Wenninger, Stahl et al. 2020).

Einen Überblick über neuromuskuläre Erkrankungen mit typischerweise akutem, subakutem und chronischem Verlauf gibt Tabelle 2.

*Tabelle 2: Auswahl neuromuskulärer Erkrankungen in Bezug auf Ventilationsstörungen (adaptiert nach (Boentert, Wenninger et al. 2017) und (Wenninger and Schoser 2018))*

Erkrankungsgruppe/ Erkrankung	Häufigkeit der resp. Insuffizienz	Art der respiratorischen Insuffizienz/ Hinweise
<b>Motoneuronerkrankungen</b>		
Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	ja, immer im Erkrankungsverlauf	muskulär restriktiv; sehr häufig bulbäre Beteiligung Expirationsschwäche → Hustenassistent
Spinale Muskelatrophie Typ I (SMA I)	ja, immer im Kindesalter	Deutliche Skelettdeformitäten → Kombination aus thorakal-restriktiv und muskulär restriktiv. Expiration schwerer betroffen als Inspiration → Hustenassistent
Spinale Muskelatrophie Typ II (SMA II)	ja, im Kindesalter	Skelettdeformitäten → Kombination aus thorakal-restriktiv und muskulär restriktiv. Expiration schwerer betroffen als Inspiration → Hustenassistent
Spinale Muskelatrophie Typ III (SMA III)	selten, in höherem Erwachsenenalter	Selten thorakal-restriktiv, wenn dann muskulär restriktiv.
Poliomyelitis und Post-Polio- Syndrom	Je nach Initial- symptomatik	Je nach Initialsymptomatik muskulär restriktiv sowie thorakal-restriktiv



Tabelle 2: Fortsetzung

Erbliche Myopathien		
Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1)	ja, sehr häufig im mittleren Erwachsenenalter	Zentrale Schlafapnoe, obstruktive Schlafapnoe, muskulär-restriktiv; auch Kombinationen Expirationsschwäche → Hustenassistent häufig bulbäre Beteiligung
Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2)	eher selten, in höherem Erwachsenenalter	Zentrale Schlafapnoe, obstruktive Schlafapnoe, muskulär-restriktiv; auch Kombinationen;
Glykogenose Typ II (M. Pompe), adulter Typ (LOPD)	ja, >50% im höheren Erwachsenenalter	Kombination aus thorakal-restriktiv und muskulär restriktiv <i>unbehandelt jährlicher Rückgang der FVC: 3,2%</i>
Glykogenose Typ II (M. Pompe), infantiler Typ (IOPD)	ja, immer im frühen Säuglingsalter	primär muskulär restriktiv sowie Anteile der thorakal-restriktiven Ventilationsstörung
Muskeldystrophie Becker (BMD)	erst später im Erwachsenenalter	Kombination aus muskulär restriktiv und oropharyngeal-obstruktiv
Muskeldystrophie Duchenne (DMD)	ja, in Kindheit	Kombination aus muskulär restriktiv und oropharyngeal-obstruktiv; häufig bulbäre Beteiligung <i>Jährlicher Rückgang der FVC: 8%</i> Expirationsschwäche → Hustenassistent
Kongenitale Myopathien (CMD)	häufig	thorakal-restriktiv, muskulär-restriktiv möglich
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)	variabel in späterer Erkrankungsphase	Kombination aus thorakal-restriktiv und muskulär restriktiv
Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD)		muskulär restriktiv
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LGMD mit häufiger ventilatorischer Insuffizienz: Sarkoglykan- und Dystroglykan-Dystrophien <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LGMD R3 - R6 (Sarkoglykanopathien); oftmals „Duchenne-ähnlicher“ Verlauf</li> <li>○ LGMD R9 - R11 (Dystroglykanopathien); frühe ventilatorische Insuffizienz</li> </ul> </li> <li>▪ LGMD mit möglicher ventilatorischer Insuffizienz, v.a. in späteren Krankheitsstadien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ LGMD D2: TPN03</li> <li>○ LGMD R1: Calpain</li> <li>○ LGMD R2: Dysferlin</li> <li>○ LGMD R7: Telethonin</li> <li>○ LGMD R8: TRIM32</li> </ul> </li> </ul>		
Myofibrilläre Myopathien (MFM)		muskulär restriktiv
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HMERF (Myofibrillar Myopathy with Early Respiratory Failure, MFM9, MFM-Titinopathie)</li> <li>▪ Häufig mit ventilatorischer Insuffizienz: Desmin, Filamin C, Myotilin, Crystallin Alpha B</li> </ul>		

Tabelle 2: Fortsetzung

<b>Erworbene Myopathien</b>		
Einschlusskörpermyositis (IBM)	selten	Muskulär restriktiv ist Rarität. Meist obstruktive Ventilationsstörung/ Obstruktives Schlafapnoesyndrom
Antisynthetase-Syndrom (Jo-1-Syndrom)	häufig	Kombination aus pulmonaler und ventilatorischer Insuffizienz
Dermatomyositis (DM)	sehr selten	Ggf. pulmonale Insuffizienz, selten zusätzlich ventilatorische Insuffizienz
Nekrotisierende Myositis (INM)	sehr selten	muskulär restriktiv
Critical Illness Myopathie (CIM)	ja bei schwerem Erkrankungsverlauf	muskulär restriktiv, meist in Kombination mit CIP
Stoffwechselmyopathien (endokrin/toxisch)	nicht zu erwarten	--
<b>Neuromuskuläre Übertragungsstörungen</b>		
Myasthenia gravis (MG)	nur bei myasthener Krise	muskulär restriktiv
Lambert-Eaton-Syndrom (LEMS)	fast nie, außer selten in Krise	muskulär restriktiv
Kongenitale Myasthenie (CMS)	Bei schweren Formen ab Kindheit, sonst selten	bei schweren Formen thorakal-restriktiv und muskulär restriktiv
Botulismus	ja bei schwerem Erkrankungsverlauf	muskulär restriktiv
<b>Immunneuropathien</b>		
AIDP / GBS / AMAN / ASMAN	ja bei schwerem Erkrankungsverlauf	muskulär restriktiv
Critical Illness Neuropathie (CIP)	ja bei schwerem Erkrankungsverlauf	muskulär restriktiv, neurogen (Zwerchfellatrophie!), ggf. Kombination mit CIM
CIDP/SIDP	nicht zu erwarten	--
Multifokal Motorische Neuropathie (MMN)	nicht zu erwarten	--
<b>Erbliche Neuropathien</b>		
HMSN1/2, intermediäre Formen	nicht zu erwarten	--
<b>Sonstige</b>		
Erreger-assoziiert (viral/bakteriell)		
• zentral (bsp. Enzephalitis)	variabel	Zentrale Atemregulationsstörung
• peripher	sehr selten	nur bei direkter Nerven-/Muskelaffektion
Auto-Antikörper-assoziiert		
• IgLON5	häufig	Meist zentrale Schlafapnoe, Atemregulationsstörung
Toxisch	variabel	Zentrale Atemregulationsstörung, je nach Agens auch muskuläre Beteiligung/ neuromuskuläre Übertragungsstörung

## 5.2. Auswahl neuromuskulärer Erkrankungen mit akuter oder subakuter Progredienz

Eine akut oder subakut auftretende Ateminsuffizienz betrifft in der Regel nur wenige NME. Zu erwarten ist diese vor allem bei autoantikörper-vermittelten Erkrankungen wie einer myasthenen Krise bei der Grunderkrankung einer Myasthenia gravis oder einer Affektion des N. phrenicus bei akuten inflammatorischen Polyneuropathien, wie dem Guillain-Barré-Syndrom. Beide können innerhalb weniger Stunden zu einem respiratorischen Versagen führen (Rabinstein and Wijdicks 2003, Wenninger and Schoser 2018).

Von den Motoneuronerkrankungen (MND) sticht im Erwachsenenalter die relativ schnell Verlaufende amyotrophe Lateralsklerose (ALS) hervor, bei der die respiratorische Insuffizienz bei nahezu allen Patienten im Erkrankungsverlauf auftritt und die Haupt-Todesursache darstellt. Bei etwa 3% der ALS-Patienten tritt die Atemmuskelschwäche als initiales Symptom auf (Lyll, Donaldson et al. 2001, Czaplinski, Yen et al. 2006, Shoesmith, Findlater et al. 2007, Baumann, Henderson et al. 2010, Hardiman 2011, Park, Kim et al. 2016).

Häufig kommt bei NME ein akutes ventilatorisches Versagen durch einen zusätzlichen pulmonalen Infekt zustande, d.h. zu der rein restriktiven ventilatorischen Insuffizienz addiert sich eine Erkrankung des Lungenparenchyms. Durch die entzündeten Lungenareale verkleinert sich zum einen die Gesamt-Diffusionsfläche Lungenparenchyms, zum anderen erhöht sich die Diffusionsstrecke, was den Austausch von O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> über die Alveolenwand erschwert. Hierdurch resultiert eine zusätzliche Hypoxie, die bei einer restriktiven Ventilationsstörung nicht adäquat durch eine Erhöhung der Atemfrequenz und -Tiefe ausgeglichen werden kann. Besonders gefährdet sind hier Patienten mit Schluckstörung (Aspirationspneumonie) und Patienten mit Immunsuppression (bsp. bei inflammatorischen Myositiden wie Dermatomyositis, Immunekrotisierende Myositis). Bei pulmonalen Infekten ist -bestenfalls gleichzeitig zur Beatmung- eine Sauerstoffgabe indiziert.

## 5.3. Auswahl neuromuskulärer Erkrankungen mit chronischer Progredienz

### 5.3.1. Duchenne und Becker Muskeldystrophie (DMD und BMD)

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist die häufigste Muskeldystrophie bei männlich geborenen Kindern und wird durch X-chromosomale Mutationen im DMD-Gen verursacht.

Der typische klinische Verlauf ist gekennzeichnet durch eine früh einsetzende Degeneration des Skelettmuskels mit rascher Progredienz. Erste Symptome manifestieren sich im Alter von 2 bis 5 Jahren durch Gehschwierigkeiten gefolgt von einer Rollstuhlabhängigkeit und dem Auftreten einer restriktiven Ventilationsstörung um das 10. Lebensjahr. Die nächtliche NIV ist typischerweise ab dem 15.-20. Lebensjahr indiziert bei einem jährlichen Rückgang der FVC um etwa 8% (Orlikowski, Prigent et al. 2017) und zeigte eine Verbesserung der Lebensqualität und des medianen Überlebens (Bushby, Finkel et al. 2010). Zur Vermeidung rezidivierender pulmonaler Infekte durch frühe Beteiligung der Expirationsmuskulatur ist in nahezu allen Fällen ein Hustenassistent notwendig. Die Glukokortikoidtherapie, die Studien zufolge den Beatmungsbeginn um bis zu zwei Jahre hinauszögern kann, sowie die progrediente Immobilität begünstigen die Entwicklung eines metabolischen Syndroms, das zusammen mit einer häufig vorkommenden Makroglossie eine OSA verursachen können (Matthews, Brassington et al. 2016). Die Lebenserwartung hat sich zwar durch die Steroidtherapie, kardioprotektive Therapien sowie Beatmung verbessert, dennoch ist die Lebenserwartung weiterhin auf etwa 30 Jahre deutlich verkürzt. Inwieweit neue Gentherapien (Ataluren, Eteplirsen) den Beatmungsbeginn und die Mortalität positiv beeinflussen, muss in derzeit laufenden Langzeitstudien untersucht werden (Bushby, Finkel et al. 2014, Traynor 2016, Traynor 2017).

Bei der Becker-Muskeldystrophie (BMD) verursachen die Mutationen im Dystrophin-Gen eine ähnliche, aber weniger schwere Symptomatik, die zu einem milderem Phänotyp führt. Eine frühzeitige Beteiligung der Atemfunktion ist nicht typisch, aber eine regelmäßige Lungenfunktionsprüfung mit Messung der atemmuskulären Kraft wird jährlich empfohlen.

### *5.3.2. Myotone Dystrophien Typ 1 und 2*

Die myotonen Dystrophien Typ 1 und 2 nehmen unter den neuromuskulären Erkrankungen mit ventilatorischer Insuffizienz schon deshalb eine Sonderstellung ein, da auf jeder Ebene – zentral, oropharyngeal, thorakal-muskulär, diaphragmal – eine ventilatorische Insuffizienz auftreten kann (Bianchi, Losurdo et al. 2014, Henke, Spiesshoefer et al. 2020). Im Gegensatz zur myotonen Dystrophie Typ 2 besteht beim Typ 1 ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsschwere und dem Auftreten einer ventilatorischen Insuffizienz (Monteiro, Bento et al. 2013). Im Allgemeinen hat die Länge der CTG-Repeats im DMPK-Gen bei der

myotonen Dystrophie Typ 1 einen Einfluss auf den Erkrankungsbeginn und die Symptomschwere (Harley, Rundle et al. 1993). Konventionell wird die genetische Diagnostik durch Southern-Blot-Hybridisierung analysiert, wodurch aber nur bei etwa 20-40% der Fälle eine zutreffende Vorhersage bzw. Korrelation mit der klinischen Symptomatik gelingt (Marchini, Lonigro et al. 2000, Morales, Couto et al. 2012). Die Bestimmung der Progenitor-Allellänge (ePAL, estimated progenitor allele length) hingegen korreliert besser mit dem Alter des Krankheitsbeginns, zudem führen „Variant repeat interruptions“, d.h. nicht-CTG-Wiederholungen im DMPK-Gen (bsp. CCG-, CTC-, GGC- und CAG-Repeats) zu einer Reduktion der somatischen Instabilität, was einen positiven Einfluss auf den Erkrankungsbeginn und die Erkrankungsschwere –inklusive der respiratorischen Symptomatik– hat (Cumming, Hamilton et al. 2018, Pesovic, Peric et al. 2018, Legare, Overend et al. 2019, Overend, Legare et al. 2019). Der Effekt der „Variant repeat interruptions“ wurde ebenso in der OPTIMISTIC-Kohorte (Okkersen, Jimenez-Moreno et al. 2018) an einer großen Anzahl an Patienten mit myotoner Dystrophie Typ 1 untersucht (Cumming, Jimenez-Moreno et al. 2019). 8,4% der 255 untersuchten Patienten hatten Repeat-Varianten im DMPK-Gen und im Mittel einen späteren Erkrankungsbeginn um 13,2 Jahre. Klinisch fand sich eine geringere Schwere der Symptomatik bei verschiedenen Untersuchungen, insbesondere klinisch im MIRS (Muscular impairment rating scale), Sechs-Minuten-Gehtest sowie mittels Accelerometer gemessener körperlicher Aktivität (durchschnittliche 5h-Aktivität pro Tag). Des Weiteren zeigten nahezu alle Selbstbeurteilungs-Fragebögen (DM1-Activ, Myotonic Dystrophy Health Index etc). eine geringere Schwere der Symptomatik. Diese Ergebnisse dieser Studien liefern damit wichtige Erkenntnisse zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei myotoner Dystrophie Typ 1 und haben relevante Auswirkungen auf zukünftige Therapieansätze.

Die Inzidenz der Atemmuskelschwäche ist bei den myotonen Dystrophien bisher nicht sicher erhoben. Ein Grund mag in der Überlappung der klinischen Zeichen der Hypoventilation mit den typischen neuropsychologischen Zeichen der Grunderkrankung liegen, die dazu verleitet, ein Hypoventilationssyndrom zu übersehen. Hierzu zählen Tagesmüdigkeit, Hypersomnolenz, Konzentrationsstörungen und allgemeine psychische und physische Fatigue (Okkersen, Jimenez-Moreno et al. 2018). Dagegen treten Symptome wie Kopfschmerz, Orthopnoe oder Apnoe nicht typischerweise im Rahmen der myotonen Dystrophie, sondern lediglich im Rahmen einer ventilatorischen Insuffizienz auf (Babacic,

Goldina et al. 2018). Die Kenntnis der Symptome und deren Unterscheidung ist daher für eine suffiziente Behandlung dieser Patientengruppe essentiell, da eine chronische ventilatorische Insuffizienz für eine signifikant erhöhte Mortalität und Morbidität bei diesen Patienten verantwortlich ist (de Die-Smulders, Howeler et al. 1998, Mathieu, Allard et al. 1999). Des Weiteren fand sich in einer eigenen Studie, dass die Expirationsmuskulatur früher und schwerer betroffen ist als die Inspirationsmuskulatur und sich – im Gegensatz zu anderen Myopathien wie der DMD oder dem M. Pompe- kein deutlicher Abfall in der FVC zwischen sitzender und liegender Position zeigt (Wenninger, Stahl et al. 2020). Es ist daher anzunehmen, dass die Atemmuskelschwäche zunächst durch eine Schwäche der thorakal- und abdominal-Muskulatur und im weiteren Verlauf durch die Schwäche der diaphragmalen Muskulatur zustande kommt (Babacic, Goldina et al. 2018). Häufige respiratorische Infekte sind das klinische Korrelat einer unzureichenden Atemwegsreinigung durch insuffizienten Hustenstoß bei diesen Patienten, so dass früh eine mechanische Hustenhilfe („CoughAssist“) zur Verfügung gestellt werden sollte.

### 5.3.3. Metabolische Myopathien

Metabolische Myopathien sind in ihrer klinischen Präsentation äußerst heterogen. Relevant für den Bereich der Hypoventilationssyndrome sind einige mitochondriale Myopathien sowie die Glykogenspeichererkrankung Typ 2 (M. Pompe). Erwachsene Patienten mit einem M. Pompe weisen eine –je nach Restaktivität des vermindert exprimierten lysosomalen Enzyms  $\alpha$ -1,4-Glukosidase- eine variabel im späten Jugend- bis frühen Erwachsenenalter beginnende Myopathie auf, die ebenso variabel die Atemmuskulatur mit einbeziehen kann (van der Ploeg and Reuser 2008, Schuller, Wenninger et al. 2012, Boentert, Prigent et al. 2016). Durch die heterogene klinische Präsentation ist die frühe Diagnostik erschwert und weist deshalb eine lange Latenz von ca. 7–10 Jahren zwischen Symptombeginn und Diagnosesicherung auf (Winkel, Hagemans et al. 2005, Lukacs, Nieves Cobos et al. 2016). Bei etwa 55% der Patienten kommt im Krankheitsverlauf eine progrediente muskulär-restriktive Ventilationsstörung hinzu. Bei etwa 16% der Patienten stellt die Belastungsdyspnoe oder Orthopnoe das erste klinische Zeichen der Erkrankung dar (Felice, Alessi et al. 1995, Wenninger and Schoser 2015, Schüller, Wenninger et al. 2016). Inwieweit die diaphragmale Schwäche rein myogener Ursache ist, wird aufgrund zum Teil konträrer Studienergebnisse

diskutiert. Während in Vorderhornzellen und im N. phrenicus Ablagerungen von Glykogen nachgewiesen werden konnten und damit eine (zusätzliche) neurogene Ursache postuliert wurde, konnte in einer klinischen Studie mit elektromyographischer Zwerchfelluntersuchung keine neurogene Schädigung nachgewiesen werden (Fuller, ElMallah et al. 2013, Spiesshoefer, Henke et al. 2019). Bei natürlichem Verlauf der Erkrankung ist mit einer Reduktion der atemmuskulären Kraft (MIP) von 2,3% und einer Reduktion der FVC mit 3,2% pro Jahr zu rechnen (van der Beek, van Capelle et al. 2011, Schoser, Stewart et al. 2017). Die seit 2006 in Europa zugelassene Enzyersatztherapie für M. Pompe kann die Atemfunktion über einen mindestens 5-jährigen Zeitraum stabilisieren. Ein Hinauszögern des Beatmungsbeginns kann damit postuliert werden (Stockton, Kishnani et al. 2020).

Mitochondriale Erkrankungen sind eine sehr heterogene Gruppe genetisch bedingter Erkrankungen, die durch Funktionsstörungen der mitochondrialen Atmungskette bzw. des Stoffwechsels verursacht werden (Pfeffer and Chinnery 2013). Typische muskuläre Symptome umfassen vor allem eine progressive externe Ophthalmoplegie (PEO), eine bilaterale Ptosis, eine Schwäche der proximalen Extremitäten im Sinne eines Gliedergürtelphänotyps, myalgieforme Schmerzen, muskuläre Ausdauerintoleranz sowie eine Zwerchfellfunktionsstörung. Die Letztere ist hinsichtlich Prävalenz und Alter des klinischen Beginns noch nicht gut beschrieben (Pfeffer, Povitz et al. 2015). Die Atemmuskularkraft ist bei einer Untergruppe von Patienten mit PEO- und Gliedergürtelschwäche reduziert (Smits, Heijdra et al. 2011) und zeigt einen engen Zusammenhang mit einer Belastungsintoleranz bei Patienten mit mitochondrialer Erkrankung (Flaherty, Wald et al. 2001).

## **6. Eigene Arbeiten**

Im Folgenden werden relevante Arbeiten des Habilitanden zu Pathogenese, Diagnostik und Therapie des Hypoventilationssyndroms bei neuromuskulären Erkrankungen beschrieben und vor dem Hintergrund des gegenwärtigen Wissensstandes diskutiert. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Methoden und Ergebnisse ist diesen zu entnehmen.

### **6.1. Myotone Dystrophien Typ 1 und 2**

*How to Interpret Abnormal Findings of Spirometry and Manometry in Myotonic Dystrophies?*

H. Babacic, O. Goldina, K. Stahl, F. Montagnese, V. Jurinovic, B. Schoser and S. Wenninger.  
Journal of Neuromuscular Diseases 2018, 5(4): 451-459.

und

*Utility of maximum inspiratory and expiratory pressures as a screening method for respiratory insufficiency in slowly progressive neuromuscular disorders.* Wenninger S., Stahl K., Wirner C., Einvag K., Thiele S., Walter MC, Schoser B. Neuromuscular Disorders, 2020, In Press, Journal Pre-proof, Available online 25 June 2020, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.06.009>, ISSN 0960-8966

Wir analysierten in den klinischen Studien die Ergebnisse der Spirometrie (FVC, FEV1) sowie der Atemmuskul kraftmessungen (MIP, MEP) bei 72 Patienten mit myotoner Dystrophie (Babacic, Goldina et al. 2018). Ergebnisse der Spirometrie und Manometrie wurden bezogen auf die Aussagekraft des Fragebogens „Respichcek“ (RIS Checklist) zu atmungsassozierten Symptomen, publiziert im Rahmen des 207. Expertentreffens des European Neuromuscular Center Workshop zur Diagnostik und Therapie der chronischen Ventilationsstörung bei myotonen Dystrophien (Sansone and Gagnon 2015). Maßgebliche Ergebnisse der Studie waren a) die Expirationsmuskulatur war schwerer und früher beeinträchtigt als die Einatemmuskulatur - 95% der DM1-Patienten hatten abnormale MEP-Werte, gefolgt von abnormalen FVC mit 91%; b) allgemeine Hauptsymptome bei Patienten mit myotoner Dystrophie waren eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit, unerholsamer Schlaf, Fatigue und Orthopnoe; c) die Einschränkung des MEP (basierend auf dem Referenzbereich „RR“) scheint ein besserer Indikator für die Prognoseabschätzung der Erkrankung als die



Atemfunktion allgemein; d) anhand des RIS-Fragebogens hatten die Symptome Orthopnoe, Apnoe und morgendliche Kopfschmerzen die höchsten positiven prädiktiven Wert bezogen auf pathologische Werte im MIP; e) die RIS-Checkliste zeigte eine geringe positive Korrelation bei Symptomen wie verminderter kognitiver Leistung, schlechtem Schlaf, Müdigkeit und übermäßiger Tagesmüdigkeit. Dies liegt am ehesten daran, dass diese Symptome typische neuropsychologische Symptome für Patienten mit myotonen Dystrophien auch ohne Einschränkung der Atemfunktion darstellen.

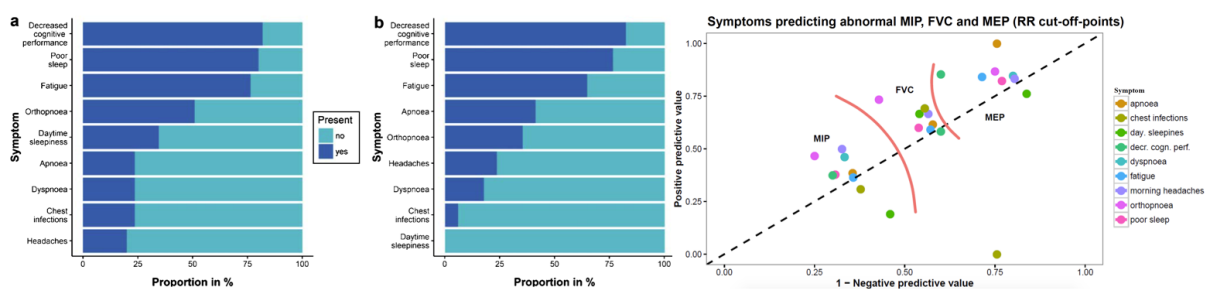


Abbildung 4: A) Prävalenz typischer atemungsassoziierter Symptome bei Patienten mit DM1 (a) und DM2 (b). B) Positive und negative prädiktive Vorhersage zu respiratorischen Symptomen bezogen auf pathologische Werte in MIP, FVC und MEP.

In einer weiteren Studie an 29 Patienten mit DM1 konnten analoge Ergebnisse zu der oben genannten Studie beobachtet werden (Wenninger, Stahl et al. 2020). Die Ausatemkraft der Patienten mit Myotoner Dystrophie ist früher und schwerer betroffen als die Einatemkraft, insbesondere im Vergleich zu anderen neuromuskulären Erkrankungen mit langsamer Progredienz, am Beispiel der Glykogenspeichererkrankung Typ 2 (M. Pompe) und der spinalen Muskelatrophie Typ 3 (SMA 3). Unabhängig davon, welches untere Limit für die Expirationskraft gewählt wurde, fand sich bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 bei nahezu allen Patienten ein pathologischer MEP-Wert, jedoch noch normale FVC-Werte. Zudem weisen pathologische MEP-Testergebnisse eine unzureichende Assoziation mit der Extremitätenmuskulaturkraft auf, so dass eine Prädiktion der Atemfunktion aufgrund des Status der Extremitätenmuskulaturkraft nur vage getroffen werden kann. Diese Ergebnisse unterstreichen erneut die Notwendigkeit der Atemkraftmessung bei neuromuskulär Erkrankten und die zum Teil unzureichende Aussagekraft der regelhaft durchgeführten FVC.

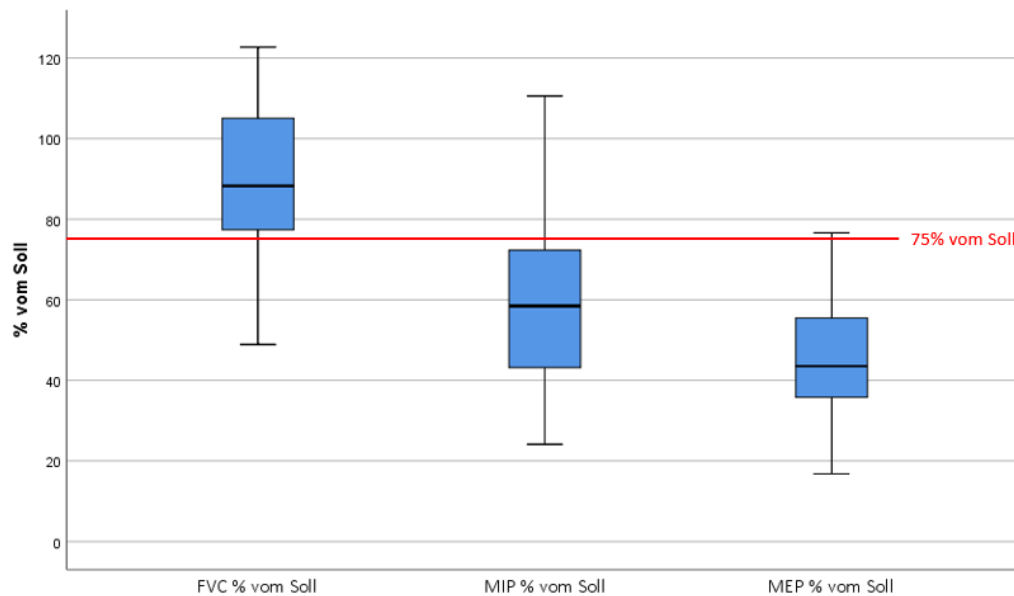


Abbildung 5: Vergleich der Spirometrie- und Manometrie-Testergebnisse bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 (DM1). Adaptiert aus (Wenninger, Stahl et al. 2020).

## 6.2. Glykogenspeichererkrankung Typ 2 - Morbus Pompe

*Safety and efficacy of short- and long-term inspiratory muscle training in late-onset Pompe disease (LOPD): a pilot study.* Wenninger, S., E. Greckl, H. Babacic, K. Stahl and B. Schoser. Journal of Neurology 2018, 266(1): 133-147.

In der klinischen Studie zum inspiratorischen Atemmuskeltraining bei Patienten mit adultem M. Pompe konnte gezeigt werden, dass nach einer Trainingsphase von sechs Wochen eine signifikante Verbesserung des MIP erreicht werden konnte, eine nachfolgende Trainingspause von sechs Wochen nicht zu einem signifikanten Abfall des erreichten Trainingserfolges führt und sich durch ein langdauerndes inspiratorisches Atemmuskel-Krafttraining eine signifikante Verbesserung der atemmuskulären Kraft erreichen lässt. Bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patienten lag zu Trainingsbeginn eine milde bis moderate ventilatorische Insuffizienz vor mit deutlichem Abfall zwischen sitzend und liegend gemessener FVC als Zeichen der diaphragmalen Schwäche. Die Verbesserung des MIP nach sechs Trainingswochen lag bei 15,7% und nach insgesamt 12-monatiger Studienteilnahme (nach 9 Monaten kontinuierlichem Training) bei 26,4% (Abbildung 6). Insgesamt 82% der Patienten konnten bereits in der ersten sechswöchigen Trainingsphase eine Verbesserung des MIP erreichen. Weitere spirometrische Untersuchungen (FVC, FEV1),

Werte der Blutgasanalyse ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ) sowie der 6-Minuten-Gehtest zeigten keine signifikante Veränderung im Verlauf der Studie. Einzig gering signifikant verändert war der MEP nach 6 Wochen Atemmuskeltraining, was am Ehesten auf die verbesserte Inspirationskraft zurückzuführen ist. Dieser Effekt zeigte sich jedoch am Ende des Langzeit-Trainings nach neun Monaten nicht. In Anbetracht dessen, dass der MIP früher und sensitiver eine Änderung der atemmuskulären Funktion anzeigt als die FVC (Kapitel 3), war dieses Ergebnis aber auch erwartet worden.

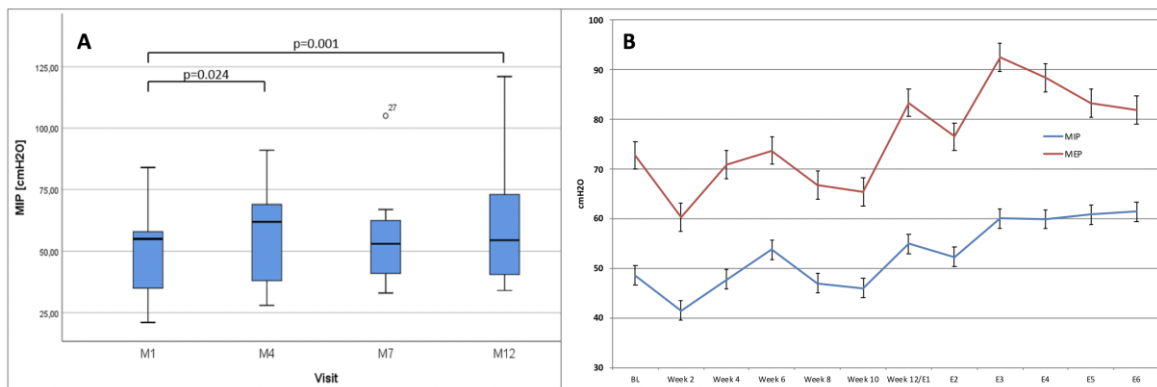


Abbildung 6: Atemmuskeltraining bei M. Pompe – Verlaufsmessungen bis zu 12 Monate.

6 A) MIP bei Baseline und den Visiten 4, 7 und 12. Eine signifikante Verbesserung des MIP konnte bereits nach sechs Wochen Training sowie nach insgesamt 9-monatigem Training gesehen werden. B) MIP und MEP im Verlauf der einzelnen Visiten (Mittelwerte). Grafik B wurde bisher nicht veröffentlicht.

Neben den o.g. Endpunkten wurde auf die Compliance Wert gelegt und evaluiert. Es wurde deshalb ein digitales Trainingsgerät verwendet, um die persönlichen Aufzeichnungen der Patienten mit den tatsächlich durchgeführten Trainingseinheiten zu vergleichen und eine objektive Aussage erhalten zu können. In den ersten sechs Trainingswochen trainierten die Patienten häufiger als vorgegeben (107%). Dagegen fand sich in der Extensionsphase über neun Monate eine kontinuierliche Abnahme der Trainingseinheiten (91%), die auf eine reduzierte Trainingscompliance zurückzuführen ist. Kurz vor dem letzten Besuch im Zentrum stieg die Zahl an wöchentlichen Trainings allerdings wieder deutlich an.

An relevanten Nebenwirkungen berichteten insgesamt drei Patienten von durch das Training assoziierten Muskelschmerzen der Gesichts- und Thoraxmuskulatur, die jeweils nach weiterem Training vollständig regredient waren. Bei einem Patienten traten mit dem Training assoziierte Kopfschmerzen zu Beginn des Trainings auf, der komplett rückläufig war.

Die Auswertung der Fragebögen zur Lebensqualität (QoL) konnte insgesamt keinen signifikanten Unterschied vor, während und nach dem Atemmuskeltraining nachweisen. Dies spiegelt sich in ähnlichen Studien bei Patienten mit M. Pompe wider (Jones, Moss et al. 2011, Aslan, Gurses et al. 2014, Jones, Crisp et al. 2014, Jevnikar, Kodric et al. 2015, Jones, Crisp et al. 2016) und mag mit bedingt sein durch den Einsatz zwar validierter, aber nicht für M. Pompe-Patienten geeigneter Fragebögen. Hier wären Fragebögen zu atemassoziierten Symptomen spezifisch für Patienten mit M. Pompe notwendig, die derzeit nicht existieren.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass ein regelmäßiges Atemmuskeltraining die inspiratorische Kraft verbessern kann. Auch, wenn sich in dieser Studie keine signifikante Änderung in den QoL durch das Training nachgewiesen werden konnte, ist dieses Training bei Patienten mit NME und zu erwartender progredienter Atemmuskelschwäche zu empfehlen. Auch konnte in dieser ersten Studie aufgrund der relativ kurzen Behandlungsperiode von maximal 12 Monaten keine Analyse durchgeführt werden, die das Hinauszögern einer Beatmung evaluiert. Näherungsweise wurde daher der jährliche Abfall der FVC bis zu 5 Jahre vor dem Training mit den Werten während und nach dem Atemtraining verglichen. Eine signifikante Änderung konnte hier nicht gezeigt werden. Die liegt zum einen daran, dass lediglich bei sieben Patienten historische Daten zur FVC verfügbar waren. Zum anderen, da -wie oben erwähnt, auch die FVC im Allgemeinen nicht signifikant verändert war. Allerdings konnten 4/7 Patienten eine verbesserte FVC und 6/7 Patienten eine verbesserte FEV1 nach dem Training erreichen. Der jährliche Abfall der FVC bei M. Pompe (Kapitel 5.3.) konnte damit von einem Großteil der Patienten abgefangen werden (Abbildung 7). Vor allem die Änderung der FEV1 kann mit der gesehenen signifikanten Verbesserung des MIP und MEP interpretiert werden, da die verbesserte Einatem- und Ausatemkraft mit dem forcierten Ausatemvolumen in der ersten Sekunde korreliert (Wenninger, Stahl et al. 2020).

Auf Grundlage der Ergebnisse dieser Studie wurde ein Trainingsprotokoll empfohlen, nach dem ein solches Atemmuskeltraining erfolgen sollte. Dies beinhaltet u.a. zu Beginn des Krafttrainings einen Einatemwiderstand von 30% vom erreichten MIP sowie eine zweiwöchentliche Steigerung um 10%, um trainingsassoziierte Nebenwirkungen wie Myalgien zu verhindern. Dies steht im Gegensatz zu anderen publizierten Studien, bei denen u.a. mit 60-70% des MIP dauerhaft, d.h. ohne kontinuierliche Erhöhung trainiert wurde.

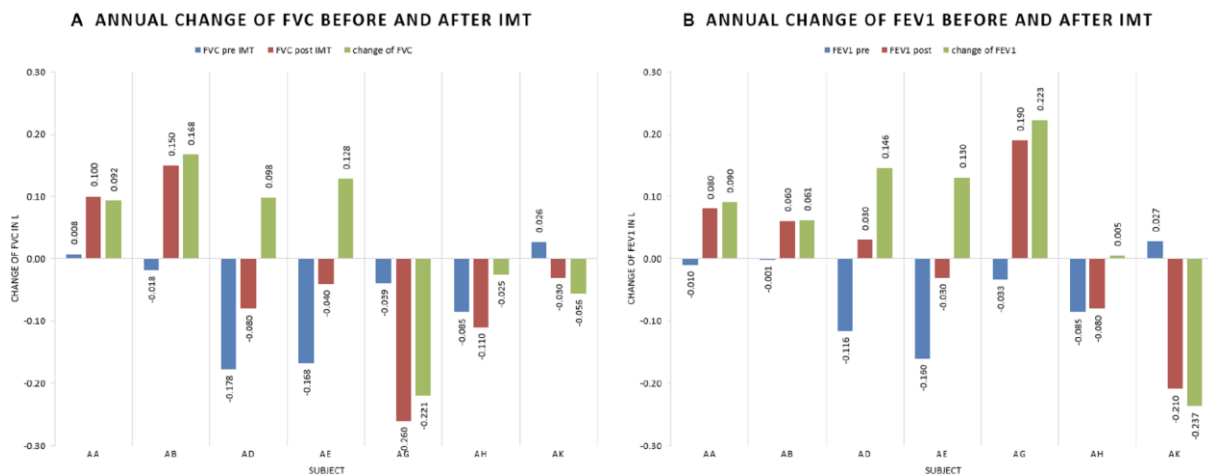


Abbildung 7: Atemmuskeltraining bei M. Pompe - Jährliche Veränderung der FVC (A) und FEV1 (B) bis zu 5 Jahre vor dem Training (Mittelwert, blaue Balken), nach dem Atemmuskeltraining (rote Balken) sowie die Änderung (grüne Balken).

Utility of maximum inspiratory and expiratory pressures as a screening method for respiratory insufficiency in slowly progressive neuromuscular disorders. Wenninger S., Stahl K., Wirner C., Einvag K., Thiele S., Walter MC, Schoser B. Neuromuscular Disorders, 2020, In Press, Journal Pre-proof, Available online 25 June 2020, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.06.009>, ISSN 0960-8966

In dieser Studie fand sich bei 95% der Patienten der insgesamt 19 Patienten mit adultem M. Pompe eine signifikante Schwäche der Einatemmuskulatur (MIP) unterhalb des Sollwertes, die FVC war aber nur bei 74% der Patienten unterhalb der Norm. Auch in dieser

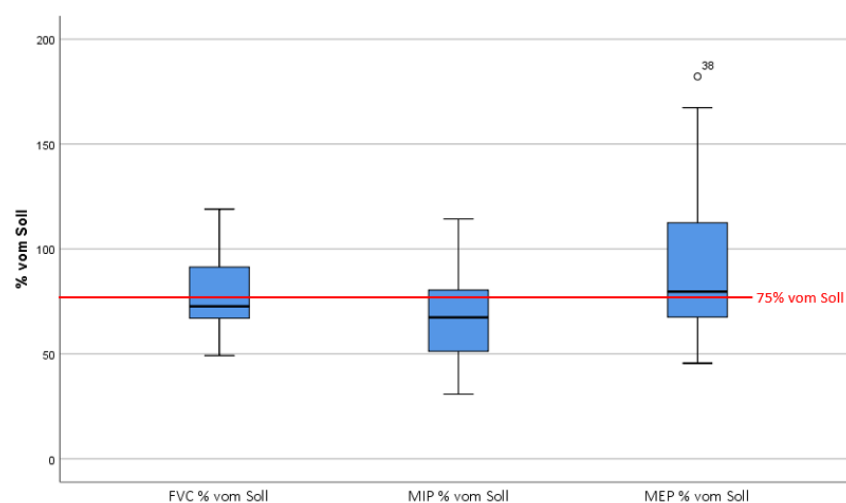


Abbildung 8: Vergleich der Spirometrie- und Manometrie-Testergebnisse bei Patienten mit adultem M. Pompe. Adaptiert aus (Wenninger, Stahl et al. 2020)

Studie konnte bei dieser Patientengruppe gezeigt werden, dass die Manometrie eine relevante Schwäche der Atemmuskulatur mit höherer Prävalenz nachweist als die konventionelle Spirometrie.

*Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease.* M. Boentert, N. Karabul, S. Wenninger, B. Stubbe-Drager, E. Mengel, B. Schoser and P. Young. European journal of neurology 2015, 22(2): 369-376, e327.

Diese Studie war die erste, die die schlafbezogenen Atemstörungen detailliert bei Patienten mit M. Pompe untersuchte. Zusammengefasst sind Symptome wie Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit und allgemeine Fatigue häufig bei Patienten mit adultem M. Pompe, was sich in den erhobenen Lebensqualitäts-Fragebögen widerspiegelt. Der RSQ-Score korrelierte signifikant mit den PSQI-, ESS- und FSS-Scores und zeigte eine negative Assoziation mit dem RHS-Score (Abbildung 9). Fatigue und Schlafstörungen waren signifikant assoziiert mit dem Auftreten morgendlicher Kopfschmerzen und nächtlicher Dyspnoe. Eine exzessive Tagesmüdigkeit war signifikant assoziiert mit nächtlicher Dyspnoe und Ruhedyspnoe.

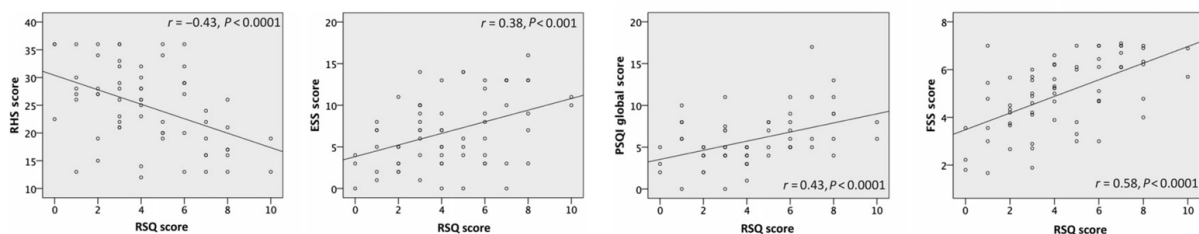


Abbildung 9: Assoziation der Symptome einer Atemmuskelschwäche mit motorischer Leistung, schlafbezogenen Symptomen und Müdigkeit.

(RSQ=Fragebogen zu respiratorischen Symptomen; RHS=Rotterdam Handicap Scale; ESS=Epworth Sleepiness Scale; FSS=Schweregradskala für Ermüdung; PSQI=Pittsburg Schlafqualitätsindex).

*Behandelbare neuromuskuläre Erkrankungen als wichtige Differentialdiagnose der chronisch-progredienten Dyspnoe im höheren Erwachsenenalter.* Wenninger, S. and B. Schoser. Der Pneumologe 2015, 1-4.

und

*Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease.* Boentert, M., H. Prigent, K. Vardi, H. N. Jones, U. Mellies, A. K. Simonds, S. Wenninger, E. Barrot Cortes and M. Confalonieri. International journal of molecular sciences 2016, 17(10).

Einige Patienten weisen eine unklare Ventilationsstörung auf, bei denen erst später im Verlauf eine zugrundeliegende neuromuskuläre Erkrankung detektiert wird. Insbesondere nach behandelbaren neuromuskulären Erkrankungen sollte daher vorrangig gefahndet werden, um eine ggf. mögliche Therapieoption nicht zu übersehen. In dem Artikel wird dies am Beispiel eines 62-jährigen Patienten geschrieben, der im Alter von 61 Jahren nichtinvasiv beatmet werden musste aufgrund eines seit dem 56. Lebensjahr aufgetretenen und seither progredienten Hypoventilationssyndroms. Die ausführliche Diagnostik nach erfolgter Beatmungseinleitung ergab bei dem Patienten eine schwere muskulär-restriktive Ventilationsstörung mit schwerer diaphragmaler Insuffizienz. Die Kombination aus dem klinischen Verlauf, der Spirometrie mit deutlichem Abfall der FVC zwischen Sitzen und Liegen sowie leicht erhöhter Kreatinkinase ließ auf einen M. Pompe rückschließen, der sich in der weiteren spezifischen Diagnostik (Trockenbluttest der sauren  $\alpha$ -Glukosidase sowie Genanalyse des GAA-Gens) bestätigte. Nach Beginn der dafür zugelassenen Enzyersatztherapie konnte zu Beginn eine Verbesserung der Atemfunktion und im weiteren Verlauf eine Stabilisierung erreicht werden, wenngleich weiterhin eine nächtliche Beatmung notwendig war. Die frühe Diagnostik bei auch nur milden Zeichen der Hypoventilation insbesondere behandelbarer neuromuskulärer Erkrankungen besitzt damit höchste Relevanz zur Verlangsamung der Krankheitsprogression und Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Mortalität. Entsprechend wurden Handlungsempfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Atemmuskelschwäche insbesondere für Patienten mit M. Pompe abgegeben, die aber auch auf andere neuromuskuläre Erkrankungen mit Beteiligung der Atemmuskulatur übertragbar sind. Die bei M. Pompe häufige Beteiligung der Atemmuskulatur wirkt sich erheblich auf die Lebensqualität, Morbidität und Mortalität aus. Die Therapie der Atemmuskelschwäche sollte multidisziplinär und multiprofessionell erfolgen und aus Ärzten, Physio- und Pflegetherapeuten, Hilfsmittelversorgung und Sozialmedizin zusammengesetzt sein. Neben den Standard-Empfehlungen zur Diagnostik wurde speziell auf weitere Verfahren zur symptomatischen Therapie der Atemmuskelschwäche eingegangen, insbesondere die

physiotherapeutische Atemanleitung zum manuell unterstützten Husten (MAC), HFCWO (high frequency chest wall oscillation) oder „Air Stacking“.

### 6.3. IgLON5-Syndrom

*Expanding the Clinical Spectrum of IgLON5-Syndrome.* Wenninger, S. Journal of Neuromuscular Diseases 2017, 4(4): 337-339.

und

*Das Anti-IgLON5-Syndrom – was ist unser aktueller Wissensstand?* Wenninger, S. und B. Schoser. Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie 2018, 86(9): 559-565.

Das autoantikörpervermittelte IgLON5-Syndrom war zuvor als Erkrankung beschrieben, bei der es durch IgLON5-Antikörper zu einem Syndrom aus spezifischen schlafassoziierten Atemstörungen und bulbären Symptomen kommt. In der Mehrzahl der bisher 59 publizierten Fälle manifestiert sich das IgLON5-Syndrom als langsame, chronisch verlaufende Erkrankung, wobei auch wenige akut-progrediente Fälle beschrieben wurden. Die Antikörper gegen das Oberflächenprotein IgLON5 sind nach derzeitigem Kenntnisstand IgG4-Antikörper und verursachen eine Störung der Rezeptorfunktion und -Stabilität in spezifischen Bereichen des ZNS, allen voran Hypothalamus, Thalamus, Tegmentum und Formatio reticularis. Die Störung in diesen Bereichen erklärt im Wesentlichen die klinische Symptomatik aus REM- und non-REM-Parasomnie, schlafassoziierten Bewegungsstörungen, schlafbezogenen Atemstörungen und Stridor, aber auch bulbären und autonomen Symptomen. In der eigenen Arbeit konnte gezeigt werden, dass neben den zentralnervösen Symptomen auch periphere Symptome wie Faszikulationen, neuromyotone Entladungen und eine Muskelatrophie im Rahmen dieser Erkrankung vorkommen. Mit dieser Beschreibung konnte das klinische Spektrum der Erkrankung erweitert werden, was zu einer früheren Diagnose führt und eine frühere spezifische Therapie ermöglicht (Kapitel 2.4.). Die Ursache der peripheren Mitbeteiligung kann derzeit nicht vollständig erklärt werden – soweit biopsische Studien zulassen, konnten in zumindest einem Fall Bunina-Körper und TDP-43-Ablagerungen in Vorderhornzellen gefunden werden. Die Mortalität ist aufgrund der schlafbezogenen Atemstörung, der bulbären Symptome aber auch kardialer Arrhythmien deutlich erhöht.



Soweit bisher bekannt, sind eine frühe Diagnose und ein früher Therapiebeginn mit Immunmodulation, Immunsuppression und ggf. Plasmapherese ausschlaggebend für das Überleben der Patienten. Ein Tod innerhalb von 2 Jahren Erkrankungsverlauf tritt noch bei >53% der Patienten auf, was maßgeblich durch eine zu späte Diagnose und/oder zu späte Therapieeinleitung erklärt werden kann.

#### 6.4. Nemaline Myopathie Typ 10

*Evidence of mild founder LMOD3 mutations causing nemaline myopathy 10 in Germany and Austria.* Schatz, U. A., S. Weiss, S. Wenninger, B. Schoser, W. H. Muss, R. E. Bittner, W. M. Schmidt, A. S. Schossig, S. Rudnik-Schoneborn and M. Baumann. Neurology 2018, 91(18): e1690-e1694.

Im Jahr 2014 wurde erstmals die Genveränderung LMOD3, die zu einer sehr seltenen kongenitalen Myopathie, der sog. Nemaline-Myopathie NEM10 führt, beschrieben (Yuen, Sandaradura et al. 2014). Diese Myopathien gehören zu der Gruppe der Strukturmyopathien, d.h. muskelbiotisch weisen diese Patienten eine veränderte morphologische Struktur der Muskelfaser auf. Die klinische Symptomatik ist heterogen, der Großteil der Patienten weist aber bereits im Säuglingsalter charakteristische Symptome wie eine Saug- und Trinkschwäche, generalisierte Muskelhypotonie und Skelettderformitäten auf. Die Patienten haben oftmals eine schmale hypomimische Fazies mit einem zeltförmig offenstehendem Mund, einem hohen bogenförmigen Gaumen und einer Retrognathie. Im Unterschied zu anderen Myopathien besteht oftmals keine oder nur sehr geringe Progredienz der Muskelschwäche. Die erstmals beschriebenen Patienten mit LMOD3-Mutationen und weiteren Publikationen über insgesamt 16 Familien wiesen bereits im Säuglingsalter eine schwere respiratorische Insuffizienz, bulbäre Symptome und eine generalisierte Muskelschwäche auf. Die Kinder verstarben innerhalb ersten Lebensjahres. In den von uns beschriebenen Patienten konnte ebenfalls eine Mutation im LMOD3-Gen nachgewiesen werden, mit jedoch sehr viel milderem Verlauf. Bei allen 4 erwachsenen Patienten konnte die homozygote oder compound heterozygote Variante c.1648C>T nachgewiesen werden, die im Gegensatz zu den bisher publizierten Fällen weiter stromabwärts innerhalb der WH2-Domäne im LMOD3-Gen liegt. Dies mag den milderen

Phänotypen bei diesen Patienten erklären. Die in dieser Arbeit beschriebenen Patienten wiesen alle eine faziale Schwäche, ein elongiertes Gesicht, eine Schwäche der bulbären Muskulatur mit Schluckstörung und Dysarthrie sowie eine generalisierte Muskelhypotrophie seit Geburt auf. Die muskulären Symptome waren bei diesen Patienten im Verlauf bis zum Erwachsenenalter stabil oder konnten sich (insbesondere der Schluckfunktion) gering bessern. Bis auf einen Patienten mit einer FVC von 45% des Normwertes war bei den drei anderen Patienten trotz schwerer Trichterbrust, geringer Skoliose und Lordose eine normale Vitalkapazität zu messen. Die phänotypische und genotypische Beschreibung dieser Patienten trägt damit zur genaueren Charakterisierung der LMOD3-Mutationen und deren prognostische Beurteilung bei.

### 6.5. Spinale Muskelatrophie Typ 3

*Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study.* Walter, M. C.\*, S. Wenninger\*, S. Thiele, J\*. Stauber, M. Hiebeler, E. Greckl, K. Stahl, A. Pechmann, H. Lochmuller, J. Kirschner and B. Schoser. Journal of neuromuscular diseases 2019, 6(4): 453-465. \*equal contribution.

und

*Utility of maximum inspiratory and expiratory pressures as a screening method for respiratory insufficiency in slowly progressive neuromuscular disorders.* Wenninger S., Stahl K., Wirner C., Einvag K., Thiele S., Walter MC, Schoser B. Neuromuscular Disorders, 2020, In Press, Journal Pre-proof, Available online 25 June 2020, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.06.009>, ISSN 0960-8966

Nusinersen wurde Ende 2016 in den USA und Anfang 2017 in Europa zur Behandlung der spinalen Muskelatrophie zugelassen. Die Zulassung beruhte auf klinischen Studien zur Wirksamkeit von Nusinersen bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie Typ 1 und 2 (Finkel, Chiriboga et al. 2016, Finkel, Mercuri et al. 2017, Mercuri, Darras et al. 2018). Die Ergebnisse aus dieser und einer Reihe von laufenden Studien bei Patienten mit spinaler Muskelatrophie in verschiedenen Stadien der Erkrankung führten zur positiven Bewertung der europäischen

Arzneimittelbehörde. Dazu gehörten Patienten mit infantilem Beginn sowie späterem Beginn der Erkrankung in der Kindheit und Patienten in der präsymptomatischen Phase.

In dieser ersten Studie nach Zulassung des Nusinersen bei 19 erwachsenen Patienten mit SMA Typ 3 (3 und 4 SMN2-Kopien) fand sich an maßgeblichen Ergebnissen eine signifikante Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest nach einem Behandlungszeitraum von 300 Tagen sowie des Hustenstoßes nach 180 Tagen, der allerdings nach 300 Tagen nicht mehr nachweisbar war. Insbesondere die FVC, die bei Studieneinschluss im Mittel bei 97% vom Sollwert lag, war über den Behandlungszeitraum nahezu unverändert. Während die Atemmuskelfunktion bei Patienten mit SMA1 nahezu immer eingeschränkt ist und bei Kindern sehr früh eine Beatmung notwendig wird, ist eine beatmungspflichtige ventilatorische Insuffizienz bei den Typen 2 und 3 in absteigender Häufigkeit seltener, was sich in dieser Studienkohorte widerspiegelte. Bei keinem der Patienten bestand eine klinisch relevante Ventilationsstörung oder klinische Zeichen der nächtlichen Hypoventilation (Mittelwert der FVC 97,2% vom Soll). Im Gegensatz zu den publizierten Daten bei Kindern mit SMA1 und SMA2, bei denen ein positiver Effekt in der Atemkraft durch Nusinersen gezeigt werden konnte (Finkel, Mercuri et al. 2017, Sansone, Pirola et al. 2020), kann anhand dieser Studie keine Aussage über eine Stabilisierung oder Verbesserung der Atemmuskelfunktion getroffen werden. Eine Verbesserung der Atemfunktion bei ohnehin kaum eingeschränkter Atemmuskulatur war aber auch nicht zu erwarten. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen damit insgesamt zunächst einen positiven Effekt bei erwachsenen Patienten mit spinaler Muskelatrophie hinsichtlich des 6-Minuten-Gehtests, was als verbesserte muskuläre Ausdauerleistung interpretiert werden kann. Im Vergleich zum natürlichen Verlauf, bei dem eine stetige Verschlechterung der muskulären Funktionen eintritt, kann die gesehene Verbesserung innerhalb dieser 300 Tage als klinisch relevant eingestuft werden. Die intrathekale Nusinersen-Applikationen wurden gut vertragen, bis auf postpunktionellen Kopfschmerz traten keine relevanten Nebenwirkungen auf.

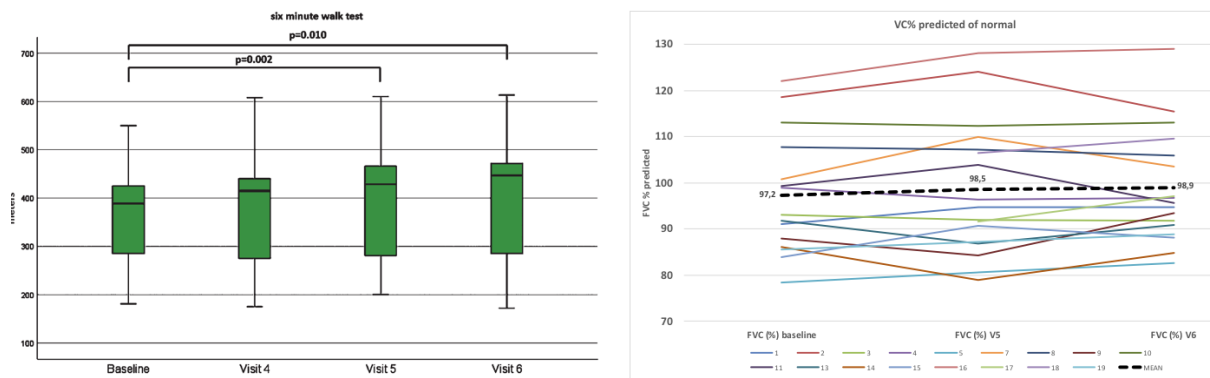


Abbildung 10: Nusinersen bei SMA3-Patienten über 300 Tage

6-Minuten-Gehtest (6MWT) bei den einzelnen Visiten. Im Vergleich zur Baseline waren die Ergebnisse des 6MWT bei Visit 5 (180 Tage) und Visit 6 (300 Tage) signifikant verbessert. B: Verlaufsdiagramm der FVC-Messungen inkl. Mittelwertlinie (MEAN). Über den gesamten Behandlungszeitraum zeigte sich im Mittel (gepunktete Linie) keine wesentliche Veränderung der FVC.

In der eigenen Studie zur Aussagekraft des MIP/MEP als Screening bei SMA3-Patienten konnte gezeigt werden, dass nur bei wenigen Patienten eine Reduktion des MIP und/oder MEP, sowohl auf Grundlage der Mindestwerte als auch alters- und geschlechtskorreliert als % vom Soll, aufwiesen. In der Subgruppenanalyse von SMA3- wurde nur eine Reduktion des MEP beobachtet, hier aber mit normalen Spirometriewerten. Diese Befunde zeigen damit erneut, dass die Manometrie der Atemmuskulatur eine Atemmuskelschwäche früher erkennt als die FVC oder FEV1.

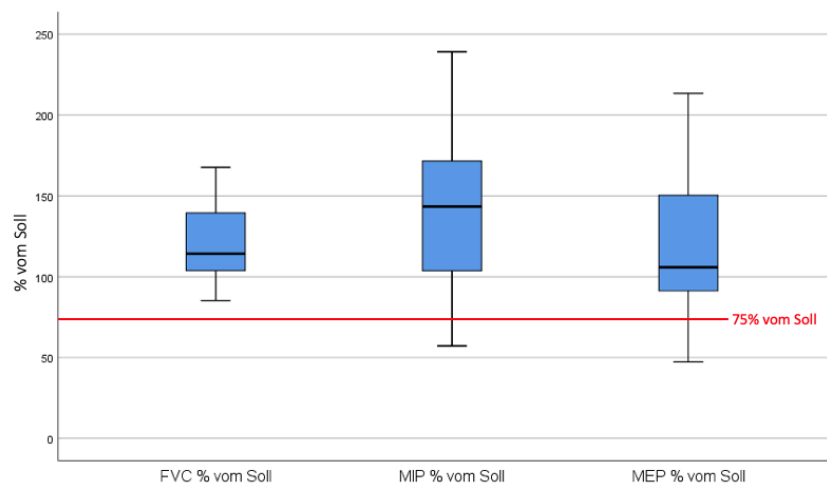


Abbildung 11: Vergleich der Spirometrie- und Manometrie-Testergebnisse bei Patienten mit SMA3. Adaptiert aus (Wenninger, Stahl et al. 2020)

## **7. Zusammenfassung**

Die Mitbeteiligung der Atemmuskulatur stellt bei einer Vielzahl von neuromuskulären Erkrankungen einen entscheidenden Faktor für die Mortalität und Morbidität dar. Da die ventilatorische Insuffizienz variabel im Erkrankungsverlauf in Erscheinung treten kann, ist die Kenntnis der Atemmuskelbeteiligung bei NME sowie deren Verlauf essentiell, um zum Teil auch unspezifische Symptome als atmungsassoziiert zu erkennen und früh behandeln zu können. Voraussetzung zur sinnvollen Diagnostik der Art der Ventilationsstörung ist die korrekte Anwendung verschiedener Untersuchungsmethoden und deren korrekte Interpretation. Die Manometrie der Atemmuskelkraft mit seiner maximal inspiratorischen und expiratorischen Kraftmessung eignet sich als einfache Screening-Untersuchung hinsichtlich einer restriktiven Ventilationsstörung, sollte aber die konventionellen Methoden der Spirometrie nicht ersetzen. Therapeutisch sollten Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung zunächst in Anfangsstadien ein regelmäßiges Atemmuskeltraining durchführen, um klinische Symptome zu verbessern und ggf. einen Beatmungsbeginn hinauszuzögern.

## 8. Literatur

- Abdunnur, S. V. and D. H. Kim (2015). "Phrenic Nerve Stimulation: Technology and Clinical Applications." *Prog Neurol Surg* 29: 64-75.
- Aboussouan, L. S. (2015). "Sleep-disordered Breathing in Neuromuscular Disease." *Am J Respir Crit Care Med* 191(9): 979-989.
- Agarwal, R., C. Reddy and D. Gupta (2006). "Noninvasive ventilation in acute neuromuscular respiratory failure due to myasthenic crisis: case report and review of literature." *Emergency medicine journal : EMJ* 23(1): e6.
- Ahnefeld, F. W. and L. Brandt (2002). *Die historischen Fundamente der Notfallmedizin*, Verlag nicht ermittelbar.
- Albdewi, M. A., G. Liistro and R. El Tahry (2018). "Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease." *Sleep Breath* 22(2): 277-286.
- Ambrosino, N., N. Carpenè and M. Gherardi (2009). "Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults." *European respiratory journal* 34(2): 444-451.
- Ament, W. and G. J. Verkerke (2009). "Exercise and fatigue." *Sports Med* 39(5): 389-422.
- American Thoracic Society/European Respiratory, S. (2002). "ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing." *Am J Respir Crit Care Med* 166(4): 518-624.
- Angelini, C., L. Giaretta and R. Marozzo (2018). "An update on diagnostic options and considerations in limb-girdle dystrophies." *Expert Rev Neurother* 18(9): 693-703.
- Ansari, A. and K. Hahn (2017). "Ableitung motorisch evozierter Potenziale von der Zwerchfellmuskulatur nach transkranieller und zervikaler Magnetstimulation\*." *Klin Neurophysiol* 48(01): 34-39.
- Aslan, G. K., H. N. Gurses, H. Issever and E. Kiyani (2014). "Effects of respiratory muscle training on pulmonary functions in patients with slowly progressive neuromuscular disease: a randomized controlled trial." *Clin Rehabil* 28(6): 573-581.
- Babacic, H., O. Goldina, K. Stahl, F. Montagnese, V. Jurinovic, B. Schoser and **S. Wenninger** (2018). "How to Interpret Abnormal Findings of Spirometry and Manometry in Myotonic Dystrophies?" *J Neuromuscul Dis* 5(4): 451-459.
- Bach, J. R., Y. Ishikawa and H. Kim (1997). "Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy." *Chest* 112(4): 1024-1028.
- Baumann, F., R. D. Henderson, S. C. Morrison, M. Brown, N. Hutchinson, J. A. Douglas, P. J. Robinson and P. A. McCombe (2010). "Use of respiratory function tests to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis." *Amyotroph Lateral Scler* 11(1-2): 194-202.
- Berger, K. I., D. M. Rapoport, I. Ayappa and R. M. Goldring (2014). "Pathophysiology of Hypoventilation During Sleep." *Sleep Medicine Clinics* 9(3): 289-300.
- Berlowitz, D. J. and J. Tamplin (2013). "Respiratory muscle training for cervical spinal cord injury." *Cochrane Database Syst Rev*(7): CD008507.
- Bianchi, M. L., A. Losurdo, C. Di Blasi, M. Santoro, M. Masciullo, G. Conte, V. Valenza, A. Damiani, G. Della Marca and G. Silvestri (2014). "Prevalence and clinical correlates of sleep disordered breathing in myotonic dystrophy types 1 and 2." *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 18(3): 579-589.

- Bird, T. D. (1993). Myotonic Dystrophy Type 1. GeneReviews((R)). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA).
- Boentert, M., B. Drager, C. Glatz and P. Young (2016). "Sleep-Disordered Breathing and Effects of Noninvasive Ventilation in Patients with Late-Onset Pompe Disease." *J Clin Sleep Med* 12(12): 1623-1632.
- Boentert, M., H. Prigent, K. Vardi, H. N. Jones, U. Mellies, A. K. Simonds, **S. Wenninger**, E. Barrot Cortes and M. Confalonieri (2016). "Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease." *International journal of molecular sciences* 17(10).
- Boentert, M.\*, **S. Wenninger\*** and V. A. Sansone (2017). "Respiratory involvement in neuromuscular disorders." *Curr Opin Neurol* 30(5): 529-537. \*Shared First Authorship
- Bolton, C. F., R. Chen, E. F. Wijdicks and U. A. Zifko (2004). *Neurology of breathing*, Butterworth-Heinemann.
- Bourke, S. C., M. Tomlinson, T. L. Williams, R. E. Bullock, P. J. Shaw and G. J. Gibson (2006). "Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial." *The Lancet Neurology* 5(2): 140-147.
- Bruggemann, N., K. P. Wandinger, C. Gaig, A. Sprenger, K. Junghanns, C. Helmchen and A. Munchau (2016). "Dystonia, lower limb stiffness, and upward gaze palsy in a patient with IgLON5 antibodies." *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 31(5): 762-764.
- Bushby, K., R. Finkel, D. J. Birnkrant, L. E. Case, P. R. Clemens, L. Cripe, A. Kaul, K. Kinnett, C. McDonald, S. Pandya, J. Poysky, F. Shapiro, J. Tomezsko and C. Constantin (2010). "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management." *The Lancet. Neurology* 9(1): 77-93.
- Bushby, K., R. Finkel, D. J. Birnkrant, L. E. Case, P. R. Clemens, L. Cripe, A. Kaul, K. Kinnett, C. McDonald, S. Pandya, J. Poysky, F. Shapiro, J. Tomezsko and C. Constantin (2010). "Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care." *The Lancet. Neurology* 9(2): 177-189.
- Bushby, K., R. Finkel, B. Wong, R. Barohn, C. Campbell, G. P. Comi, A. M. Connolly, J. W. Day, K. M. Flanigan, N. Goemans, K. J. Jones, E. Mercuri, R. Quinlivan, J. B. Renfro, B. Russman, M. M. Ryan, M. Tulinius, T. Voit, S. A. Moore, H. Lee Sweeney, R. T. Abresch, K. L. Coleman, M. Eagle, J. Florence, E. Gappmaier, A. M. Glanzman, E. Henricson, J. Barth, G. L. Elfring, A. Reha, R. J. Spiegel, W. O'Donnell M, S. W. Peltz and C. M. McDonald (2014). "Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy." *Muscle & nerve* 50(4): 477-487.
- Casaburi, R. (2001). "Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease." *Med Sci Sports Exerc* 33(7 Suppl): S662-670.
- Cho, H. E., J. W. Lee, S. W. Kang, W. A. Choi, H. Oh and K. C. Lee (2016). "Comparison of Pulmonary Functions at Onset of Ventilatory Insufficiency in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis, Duchenne Muscular Dystrophy, and Myotonic Muscular Dystrophy." *Ann Rehabil Med* 40(1): 74-80.

- Criée, C., X. Baur, D. Berdel and D. Bösch (2015). "Leitlinie zur Spirometrie Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie." *Pneumologie* 69(3): 147-164.
- Cumming, S. A., M. J. Hamilton, Y. Robb, H. Gregory, C. McWilliam, A. Cooper, B. Adam, J. McGhie, G. Hamilton, P. Herzyk, M. R. Tschannen, E. Worthey, R. Petty, B. Ballantyne, C. Scottish Myotonic Dystrophy, J. Warner, M. E. Farrugia, C. Longman and D. G. Monckton (2018). "De novo repeat interruptions are associated with reduced somatic instability and mild or absent clinical features in myotonic dystrophy type 1." *Eur J Hum Genet* 26(11): 1635-1647.
- Cumming, S. A., C. Jimenez-Moreno, K. Okkersen, S. Wenninger, F. Daidj, F. Hogarth, R. Littleford, G. Gorman, G. Bassez, B. Schoser, H. Lochmuller, B. G. M. van Engelen and D. G. Monckton (2019). "Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 OPTIMISTIC cohort." *Neurology* 93(10): e995-e1009.
- Czaplinski, A., A. A. Yen and S. H. Appel (2006). "Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 77(3): 390-392.
- Dale, R. C. and S. Ramanathan (2017). "Cell surface antibody-associated neurodegeneration: The case of anti-IgLON5 antibodies." *Neurology* 88(18): 1688-1690.
- de Die-Smulders, C. E., C. J. Howeler, C. Thijs, J. F. Mirandolle, H. B. Anten, H. J. Smeets, K. E. Chandler and J. P. Geraedts (1998). "Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy." *Brain* 121 ( Pt 8): 1557-1563.
- de Freitas Fregonezi, G. A., V. R. Resqueti and P. Casan (2006). "[Domiciliary respiratory muscle training in myotonic dystrophy]." *Archivos de bronconeumologia* 42(11): 605-607.
- De Troyer, A., S. Borenstein and R. Cordier (1980). "Analysis of lung volume restriction in patients with respiratory muscle weakness." *Thorax* 35(8): 603-610.
- Della Marca, G., R. Iorio, A. Losurdo, M. Mirabella and G. Frisullo (2014). "Sleep disorder associated with antibodies to IgLON5: parasomnia or agrypnia?" *The Lancet. Neurology* 13(9): 864.
- Dimachkie, M. M. and R. J. Barohn (2014). "Inclusion body myositis." *Neurol Clin* 32(3): 629-646, vii.
- Dräger, H. (1995). *Lebenserinnerungen: (Erstdruck 1913)*, Leibniz-Verlag.
- Dube, B. P. and M. Dres (2016). "Diaphragm Dysfunction: Diagnostic Approaches and Management Strategies." *J Clin Med* 5(12).
- Evangelista, M. A., F. A. L. Dias, M. E. T. Dourado Junior, G. C. do Nascimento, A. Sarmento, L. P. Gualdi, A. Aliverti, V. Resqueti and G. A. F. Fregonezi (2017). "Noninvasive assessment of respiratory muscle strength and activity in Myotonic dystrophy." *PLoS One* 12(6): e0177318.
- Evans, J. A. and W. A. Whitelaw (2009). "The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults." *Respiratory care* 54(10): 1348-1359.



- Farber, H. J., W. A. Phillips, K. L. Kocab, D. S. Hanson, J. A. Heydemann, B. T. Dahl, E. T. Spoede and L. S. Jefferson (2020). "Impact of scoliosis surgery on pulmonary function in patients with muscular dystrophies and spinal muscular atrophy." *Pediatr Pulmonol*.
- Fayssol, A., A. Ogna, C. Chaffaut, S. Chevret, R. Guimaraes-Costa, F. Leturcq, K. Wahbi, H. Prigent, F. Lofaso, O. Nardi, B. Clair, A. Behin, T. Stojkovic, P. Laforet, D. Orlikowski and D. Annane (2016). "Natural History of Cardiac and Respiratory Involvement, Prognosis and Predictive Factors for Long-Term Survival in Adult Patients with Limb Girdle Muscular Dystrophies Type 2C and 2D." *PLoS One* 11(4): e0153095.
- Feldman, J. L., G. S. Mitchell and E. E. Nattie (2003). "Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity." *Annual review of neuroscience* 26(1): 239-266.
- Felice, K. J., A. G. Alessi and M. L. Grunnet (1995). "Clinical variability in adult-onset acid maltase deficiency: report of affected sibs and review of the literature." *Medicine (Baltimore)* 74(3): 131-135.
- Finder, J. D., D. Birnkrant, J. Carl, H. J. Farber, D. Gozal, S. T. Iannaccone, T. Kovesi, R. M. Kravitz, H. Panitch, C. Schramm, M. Schroth, G. Sharma, L. Sievers, J. M. Silvestri and L. Sterni (2004). "Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement." *American journal of respiratory and critical care medicine* 170(4): 456-465.
- Finkel, R. S., C. A. Chiriboga, J. Vajsar, J. W. Day, J. Montes, D. C. De Vivo, M. Yamashita, F. Rigo, G. Hung, E. Schneider, D. A. Norris, S. Xia, C. F. Bennett and K. M. Bishop (2016). "Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study." *Lancet* 388(10063): 3017-3026.
- Finkel, R. S., E. Mercuri, B. T. Darras, A. M. Connolly, N. L. Kuntz, J. Kirschner, C. A. Chiriboga, K. Saito, L. Servais, E. Tizzano, H. Topaloglu, M. Tulinius, J. Montes, A. M. Glanzman, K. Bishop, Z. J. Zhong, S. Gheuens, C. F. Bennett, E. Schneider, W. Farwell, D. C. De Vivo and E. S. Group (2017). "Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy." *N Engl J Med* 377(18): 1723-1732.
- Finkel, R. S., E. Mercuri, O. H. Meyer, A. K. Simonds, M. K. Schroth, R. J. Graham, J. Kirschner, S. T. Iannaccone, T. O. Crawford, S. Woods, F. Muntoni, B. Wirth, J. Montes, M. Main, E. S. Mazzone, M. Vitale, B. Snyder, S. Quijano-Roy, E. Bertini, R. H. Davis, Y. Qian, T. Sejersen and S. M. A. C. group (2018). "Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics." *Neuromuscul Disord* 28(3): 197-207.
- Flaherty, K. R., J. Wald, I. M. Weisman, R. J. Zeballos, M. A. Schork, M. Blaivas, M. Rubenfire and F. J. Martinez (2001). "Unexplained exertional limitation: characterization of patients with a mitochondrial myopathy." *Am J Respir Crit Care Med* 164(3): 425-432.
- Francis, C. A., J. A. Hoffer and S. Reynolds (2016). "Ultrasonographic Evaluation of Diaphragm Thickness During Mechanical Ventilation in Intensive Care Patients." *Am J Crit Care* 25(1): e1-8.
- Friedrich-Baur-Stiftung. (2020). "Friedrich Baur Institut München." Retrieved 27.06.2020, 2020, from <http://www.baur-stiftung.de/index.php/friedrich-baur-institut-muenchen.html>.

- Fromageot, C., F. Lofaso, D. Annane, L. Falaize, M. Lejaille, B. Clair, P. Gajdos and J. C. Raphael (2001). "Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders." *Arch Phys Med Rehabil* 82(1): 123-128.
- Fuller, D. D., M. K. ElMallah, B. K. Smith, M. Corti, L. A. Lawson, D. J. Falk and B. J. Byrne (2013). "The respiratory neuromuscular system in Pompe disease." *Respir Physiol Neurobiol* 189(2): 241-249.
- Garara, B., A. Wood, H. J. Marcus, K. Tsang, M. H. Wilson and M. Khan (2016). "Intramuscular diaphragmatic stimulation for patients with traumatic high cervical injuries and ventilator dependent respiratory failure: A systematic review of safety and effectiveness." *Injury* 47(3): 539-544.
- Gelpi, E., R. Hoftberger, F. Graus, H. Ling, J. L. Holton, T. Dawson, M. Popovic, J. Pretnar-Oblak, B. Hög, E. Schmutzhard, W. Poewe, G. Ricken, J. Santamaria, J. Dalmau, H. Budka, T. Revesz and G. G. Kovacs (2016). "Neuropathological criteria of anti-IgLON5-related tauopathy." *Acta Neuropathol* 132(4): 531-543.
- Gozal, D. and P. Thiriet (1999). "Respiratory muscle training in neuromuscular disease: long-term effects on strength and load perception." *Medicine and science in sports and exercise* 31(11): 1522-1527.
- Guimaraes-Costa, R., M. C. Nierat, I. Rivals, C. Morelot-Panzini, N. B. Romero, F. Menegaux, F. Salachas, J. Gonzalez-Bermejo, T. Similowski, G. Bruneteau and A. L. S. t. RespiStim (2019). "Implanted Phrenic Stimulation Impairs Local Diaphragm Myofiber Reinnervation in Amyotrophic Lateral Sclerosis." *Am J Respir Crit Care Med* 200(9): 1183-1187.
- Haaker, G., J. Forst, R. Forst and A. Fujak (2014). "Orthopedic management of patients with Pompe disease: a retrospective case series of 8 patients." *ScientificWorldJournal* 2014: 963861.
- Hardiman, O. (2011). "Management of respiratory symptoms in ALS." *Journal of neurology* 258(3): 359-365.
- Harley, H. G., S. A. Rundle, J. C. MacMillan, J. Myring, J. D. Brook, S. Crow, W. Reardon, I. Fenton, D. J. Shaw and P. S. Harper (1993). "Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy." *Am J Hum Genet* 52(6): 1164-1174.
- Henke, C., J. Spiesshoefer, H. J. Kabitz, S. Herkenrath, W. Randerath, T. Brix, D. Gorlich, P. Young and M. Boentert (2020). "Characteristics of respiratory muscle involvement in myotonic dystrophy type 1." *Neuromuscul Disord* 30(1): 17-27.
- Holt, J. B., L. A. Dolan and S. L. Weinstein (2017). "Outcomes of Primary Posterior Spinal Fusion for Scoliosis in Spinal Muscular Atrophy: Clinical, Radiographic, and Pulmonary Outcomes and Complications." *J Pediatr Orthop* 37(8): e505-e511.
- Horner, R. L., J. A. Innes, M. J. Morrell, S. A. Shea and A. Guz (1994). "The effect of sleep on reflex genioglossus muscle activation by stimuli of negative airway pressure in humans." *J Physiol* 476(1): 141-151.
- Jacobs, T. L., D. L. Brown, J. Baek, E. M. Migda, T. Funckes and K. L. Gruis (2016). "Trial of early noninvasive ventilation for ALS: A pilot placebo-controlled study." *Neurology* 87(18): 1878-1883.

- Jakobsson, P., L. Jorfeldt and A. Brundin (1990). "Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure." *Eur Respir J* 3(2): 192-196.
- Jethava, A., S. Ali and C. A. Dasanu (2013). "Primary respiratory failure due to inclusion body myositis: think outside the box." *Conn Med* 77(3): 155-158.
- Jevnikar, M., M. Kodric, F. Cantarutti, R. Cifaldi, C. Longo, R. Della Porta, B. Bembi and M. Confalonieri (2015). "Respiratory muscle training with enzyme replacement therapy improves muscle strength in late - onset Pompe disease." *Molecular genetics and metabolism reports* 5: 67-71.
- Jobin, J., F. Maltais, J.-F. Doyon, P. LeBlanc, P.-M. Simard, A.-A. Simard and C. Simard (1998). "Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle." *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 18(6): 432-437.
- Jones, H. N., K. D. Crisp, T. Moss, K. Strollo, R. Robey, J. Sank, M. Canfield, L. E. Case, L. Mahler, R. M. Kravitz and P. S. Kishnani (2014). "Effects of respiratory muscle training (RMT) in children with infantile-onset Pompe disease and respiratory muscle weakness." *Journal of pediatric rehabilitation medicine* 7(3): 255-265.
- Jones, H. N., K. D. Crisp, R. R. Robey, L. E. Case, R. M. Kravitz and P. S. Kishnani (2016). "Respiratory muscle training (RMT) in late-onset Pompe disease (LOPD): Effects of training and detraining." *Molecular genetics and metabolism* 117(2): 120-128.
- Jones, H. N., T. Moss, L. Edwards and P. S. Kishnani (2011). "Increased inspiratory and expiratory muscle strength following respiratory muscle strength training (RMST) in two patients with late-onset Pompe disease." *Mol Genet Metab*.
- Kabitz, H. J. and D. Atemwegsliga (2014). *Messung der Atemmuskelfunktion: Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga e.V. in der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)*, Dustri-Verlag Feistle.
- Kato, S., J. C. Murray, M. Ganau, Y. Tan, Y. Oshima and S. Tanaka (2019). "Does Posterior Scoliosis Correction Improve Respiratory Function in Adolescent Idiopathic Scoliosis? A Systematic Review and Meta-analysis." *Global Spine J* 9(8): 866-873.
- Kushida, C. A., M. R. Littner, T. Morgenthaler, C. A. Alessi, D. Bailey, J. Coleman, Jr., L. Friedman, M. Hirshkowitz, S. Kapen, M. Kramer, T. Lee-Chiong, D. L. Loubé, J. Owens, J. P. Pancer and M. Wise (2005). "Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005." *Sleep* 28(4): 499-521.
- Lassen, H. C. (1953). "A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency." *Lancet* 1(6749): 37-41.
- Legare, C., G. Overend, S. P. Guay, D. G. Monckton, J. Mathieu, C. Gagnon and L. Bouchard (2019). "DMPK gene DNA methylation levels are associated with muscular and respiratory profiles in DM1." *Neurol Genet* 5(3): e338.
- Lukacs, Z., P. Nieves Cobos, **S. Wenninger**, T. A. Willis, M. Guglieri, M. Roberts, R. Quinlivan, D. Hilton-Jones, T. Evangelista, S. Zierz, B. Schlotter-Weigel, M. C. Walter, P. Reilich, T. Klopstock, M. Deschauer, V. Straub, W. Müller-Felber and B. Schoser (2016). "Prevalence

- of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness." *Neurology*.
- Lumb, A. B. (2016). *Nunn's applied respiratory physiology eBook*, Elsevier Health Sciences.
- Lyall, R. A., N. Donaldson, M. I. Polkey, P. N. Leigh and J. Moxham (2001). "Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis." *Brain* 124(Pt 10): 2000-2013.
- Mador, M. J. and E. Bozkanat (2001). "Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease." *Respir Res* 2(4): 216-224.
- Man, W. D., J. Moxham and M. I. Polkey (2004). "Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function." *Eur Respir J* 24(5): 846-860.
- Marchini, C., R. Lonigro, L. Verriello, L. Pellizzari, P. Bergonzi and G. Damante (2000). "Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy." *Clinical genetics* 57(1): 74-82.
- Markstro, A., K. Sundell, M. Lysdahl, G. Andersson, U. Schedin and B. Klang (2002). "Quality-of-life evaluation of patients with neuromuscular and skeletal diseases treated with noninvasive and invasive home mechanical ventilation." *Chest* 122(5): 1695-1700.
- Martin, A. J., L. Stern, J. Yeates, D. Lepp and J. Little (1986). "Respiratory muscle training in Duchenne muscular dystrophy." *Developmental medicine and child neurology* 28(3): 314-318.
- Mathieu, J., P. Allard, L. Potvin, C. Prevost and P. Begin (1999). "A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy." *Neurology* 52(8): 1658-1662.
- Matthews, E., R. Brassington, T. Kuntzer, F. Jichi and A. Y. Manzur (2016). "Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy." *The Cochrane database of systematic reviews*(5): CD003725.
- Maynard-Paquette, A. C., C. Poirier, C. Chartrand-Lefebvre and B. P. Dube (2020). "Ultrasound Evaluation of the Quadriceps Muscle Contractile Index in Patients with Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Relationships with Clinical Symptoms, Disease Severity and Diaphragm Contractility." *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 15: 79-88.
- Mercuri, E., B. T. Darras, C. A. Chiriboga, J. W. Day, C. Campbell, A. M. Connolly, S. T. Iannaccone, J. Kirschner, N. L. Kuntz, K. Saito, P. B. Shieh, M. Tulinius, E. S. Mazzone, J. Montes, K. M. Bishop, Q. Yang, R. Foster, S. Gheuens, C. F. Bennett, W. Farwell, E. Schneider, D. C. De Vivo, R. S. Finkel and C. S. Group (2018). "Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy." *N Engl J Med* 378(7): 625-635.
- Miller, R. G., C. E. Jackson, E. J. Kasarskis, J. England, D. Forsheew, W. Johnston, S. Kalra, J. Katz, H. Mitsumoto and J. Rosenfeld (2009). "Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 73(15): 1218-1226.
- Minnerop, M., B. Weber, J. C. Schoene-Bake, S. Roeske, S. Mirbach, C. Anspach, C. Schneider-Gold, R. C. Betz, C. Helmstaedter, M. Tittgemeyer, T. Klockgether and C. Kornblum (2011). "The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease." *Brain* 134(Pt 12): 3530-3546.

- Monteiro, R., J. Bento, M. R. Goncalves, T. Pinto and J. C. Winck (2013). "Genetics correlates with lung function and nocturnal ventilation in myotonic dystrophy." *Sleep Breath* 17(3): 1087-1092.
- Monti, S., C. Montecucco and L. Cavagna (2017). "Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease." *Curr Opin Rheumatol* 29(6): 612-617.
- Morales, F., J. M. Couto, C. F. Higham, G. Hogg, P. Cuenca, C. Braidia, R. H. Wilson, B. Adam, G. del Valle, R. Brian, M. Sittenfeld, T. Ashizawa, A. Wilcox, D. E. Wilcox and D. G. Monckton (2012). "Somatic instability of the expanded CTG triplet repeat in myotonic dystrophy type 1 is a heritable quantitative trait and modifier of disease severity." *Hum Mol Genet* 21(16): 3558-3567.
- Morelot-Panzini, C., M. C. Nierat, M. L. Tanguy, G. Bruneteau, P. F. Pradat, F. Salachas, J. Gonzalez-Bermejo and T. Similowski (2018). "No Benefit of Diaphragm Pacing in Upper Motor Neuron-Dominant Forms of Amyotrophic Lateral Sclerosis." *Am J Respir Crit Care Med* 198(7): 964-968.
- Niggebrügge, H. C. (2011). *Die Geschichte der Beatmung: Analyse und Neubewertung am Beispiel der Geschichte des "Pulmotor" Notfallbeatmungs- und Wiederbelebungsgeräts der Lübecker Drägerwerke.*
- Noda, Y., K. Sekiguchi, N. Kohara, F. Kanda and T. Toda (2016). "Ultrasonographic diaphragm thickness correlates with compound muscle action potential amplitude and forced vital capacity." *Muscle Nerve* 53(4): 522-527.
- Oczenski, W. (2017). *Atmen - Atemhilfen: Atemphysiologie und Beatmungstechnik*, Thieme.
- Ogna, A., M. A. Quera Salva, H. Prigent, G. Mroue, I. Vaugier, D. Annane, F. Lofaso and D. Orlikowski (2016). "Nocturnal hypoventilation in neuromuscular disease: prevalence according to different definitions issued from the literature." *Sleep Breath* 20(2): 575-581.
- Okkersen, K.\*, C. Jimenez-Moreno\*, S. Wenninger\*, F. Daidj\*, J. Glennon, S. Cumming, R. Littleford, D. G. Monckton, H. Lochmuller, M. Catt, C. G. Faber, A. Hapca, P. T. Donnan, G. Gorman, G. Bassez, B. Schoser, H. Knoop, S. Treweek and B. G. M. van Engelen (2018). "Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial." *The Lancet. Neurology*. \*Shared First Authorship
- Orlikowski, D., H. Prigent, M. A. Quera Salva, N. Heming, C. Chaffaut, S. Chevret, D. Annane, F. Lofaso and A. Ogna (2017). "Prognostic value of nocturnal hypoventilation in neuromuscular patients." *Neuromuscular disorders : NMD* 27(4): 326-330.
- Overend, G., C. Legare, J. Mathieu, L. Bouchard, C. Gagnon and D. G. Monckton (2019). "Allele length of the DMPK CTG repeat is a predictor of progressive myotonic dystrophy type 1 phenotypes." *Hum Mol Genet* 28(13): 2245-2254.
- Park, K. H., R. B. Kim, J. Yang, J. H. Oh, S. Y. Park, D. G. Kim, J. Y. Shin and J. J. Sung (2016). "Reference Range of Respiratory Muscle Strength and Its Clinical Application in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Single-Center Study." *J Clin Neurol* 12(3): 361-367.
- Paschoal, I. A., O. Villalba Wde and M. C. Pereira (2007). "Chronic respiratory failure in patients with neuromuscular diseases: diagnosis and treatment." *J Bras Pneumol* 33(1): 81-92.

- Pesovic, J., S. Peric, M. Brkusanin, G. Brajuskovic, V. Rakocevic-Stojanovic and D. Savic-Pavicevic (2018). "Repeat Interruptions Modify Age at Onset in Myotonic Dystrophy Type 1 by Stabilizing DMPK Expansions in Somatic Cells." *Front Genet* 9: 601.
- Pfeffer, G. and P. F. Chinnery (2013). "Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies." *Annals of medicine* 45(1): 4-16.
- Pfeffer, G., M. Povitz, G. J. Gibson and P. F. Chinnery (2015). "Diagnosis of muscle diseases presenting with early respiratory failure." *Journal of neurology* 262(5): 1101-1114.
- Pfeifer, M. (2012). "[Respiratory pump failure. Clinical symptoms, diagnostics and therapy]." *Internist (Berl)* 53(5): 534-544.
- Pillar, G., R. B. Fogel, A. Malhotra, J. Beauregard, J. K. Edwards, S. A. Shea and D. P. White (2001). "Genioglossal inspiratory activation: central respiratory vs mechanoreceptive influences." *Respir Physiol* 127(1): 23-38.
- Polla, B., G. D'Antona, R. Bottinelli and C. Reggiani (2004). "Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity." *Thorax* 59(9): 808-817.
- Prior, T. W. and E. Finanger (1993). *Spinal Muscular Atrophy*. GeneReviews((R)). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA).
- Rabinstein, A. A. (2016). "Noninvasive ventilation for neuromuscular respiratory failure: when to use and when to avoid." *Curr Opin Crit Care* 22(2): 94-99.
- Rabinstein, A. A. and E. F. Wijdicks (2003). "Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients." *Semin Neurol* 23(1): 97-104.
- Ran, B., Y. Fan, F. Yuan, K. Guo and X. Zhu (2016). "Pulmonary function changes and its influencing factors after preoperative brace treatment in patients with adolescent idiopathic scoliosis: A retrospective case-control study." *Medicine (Baltimore)* 95(43): e5088.
- Richter, D. W. (2007). *Atemregulation. Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. R. F. Schmidt and F. Lang. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 786-802.
- Richter, D. W. and K. M. Spyer (2001). "Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models." *Trends Neurosci* 24(8): 464-472.
- Riemann, D., E. Baum, S. Cohrs, T. Crönlein, G. Hajak, E. Hertenstein, P. Klose, J. Langhorst, G. Mayer and C. Nissen (2017). "S3-Leitlinie nicht erholsamer schlaf/schlafstörungen." *Somnologie* 21(1): 2-44.
- Rodillo, E., C. M. Noble-Jamieson, V. Aber, J. Z. Heckmatt, F. Muntoni and V. Dubowitz (1989). "Respiratory muscle training in Duchenne muscular dystrophy." *Archives of disease in childhood* 64(5): 736-738.
- Sachs, M. C., P. L. Enright, K. D. Hinckley Stukovsky, R. Jiang, R. G. Barr and S. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung (2009). "Performance of maximum inspiratory pressure tests and maximum inspiratory pressure reference equations for 4 race/ethnic groups." *Respir Care* 54(10): 1321-1328.
- Sansone, V. A. and C. Gagnon (2015). "207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands." *Neuromuscular disorders : NMD* 25(5): 432-442.

- Sansone, V. A., A. Pirola, E. Albamonte, M. Pane, A. Lizio, A. D'Amico, M. Catteruccia, R. Cutrera, C. Bruno, M. Pedemonte, S. Messina, F. Rao, E. Roma, F. Salmin, G. Coratti, A. Di Bari, R. De Sanctis, C. M. Pera, M. Sframeli, M. Piastra, F. Macagno, G. Vita, E. Bertini and E. Mercuri (2020). "Respiratory Needs in Patients with Type 1 Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen." *J Pediatr*.
- Sansone, V. A., F. Racca, G. Ottonello, A. Vianello, A. Berardinelli, G. Crescimanno and J. L. Casiraghi (2015). "1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III, Rome, Italy, 30-31 January 2015." *Neuromuscular disorders : NMD* 25(12): 979-989.
- Santos, D. B., G. Desmarais, L. Falaize, A. Ognà, S. Cognet, B. Louis, D. Orlikowski, H. Prigent and F. Lofaso (2017). "Twitch mouth pressure for detecting respiratory muscle weakness in suspicion of neuromuscular disorder." *Neuromuscul Disord* 27(6): 518-525.
- Schmidt-Kastner, R. and T. Freund (1991). "Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischemia." *Neuroscience* 40(3): 599-636.
- Schneider-Gold, C., B. Bellenberg, C. Prehn, C. Krogias, R. Schneider, J. Klein, R. Gold and C. Lukas (2015). "Cortical and Subcortical Grey and White Matter Atrophy in Myotonic Dystrophies Type 1 and 2 Is Associated with Cognitive Impairment, Depression and Daytime Sleepiness." *PLoS One* 10(6): e0130352.
- Schneider, H., A. Boudewyns, P. L. Smith, C. P. O'Donnell, S. Canisius, A. Stammnitz, L. Allan and A. R. Schwartz (2002). "Modulation of upper airway collapsibility during sleep: influence of respiratory phase and flow regimen." *Journal of applied physiology* 93(4): 1365-1376.
- Schoser, B., E. Fong, T. Geberhiwot, D. Hughes, J. T. Kissel, S. C. Madathil, D. Orlikowski, M. I. Polkey, M. Roberts, H. A. Tiddens and P. Young (2017). "Maximum inspiratory pressure as a clinically meaningful trial endpoint for neuromuscular diseases: a comprehensive review of the literature." *Orphanet journal of rare diseases* 12(1): 52.
- Schoser, B., A. Stewart, S. Kanters, A. Hamed, J. Jansen, K. Chan, M. Karamouzian and A. Toscano (2017). "Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis." *J Neurol* 264(4): 621-630.
- Schüller, A., S. Wenninger, F. Montagnese and B. Schoser (2016). "Multimodales Monitoring und Therapie der Myotonen Dystrophien." *Der Neurologe & Psychiater* 1(1): 42-50.
- Schuller, A., S. Wenninger, N. Strigl-Pill and B. Schoser (2012). "Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 160C(1): 80-88.
- Schwartzstein, R. M. and M. J. Parker (2006). *Respiratory Physiology: A Clinical Approach*, Lippincott Williams & Wilkins.
- Semmler, A. L., S. Sacconi, J. E. Bach, C. Liebe, J. Burmann, R. A. Kley, A. Ferbert, R. Anderheiden, P. Van den Bergh, J. J. Martin, P. De Jonghe, E. Neuen-Jacob, O. Müller, M. Deschauer, M. Bergmann, J. M. Schröder, M. Vorgerd, J. B. Schulz, J. Weis, W. Kress and K. G. Claes (2014). "Unusual multisystemic involvement and a novel BAG3 mutation revealed by NGS screening in a large cohort of myofibrillar myopathies." *Orphanet J Rare Dis* 9: 121.

- Shoesmith, C. L., K. Findlater, A. Rowe and M. J. Strong (2007). "Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis with respiratory onset." *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 78(6): 629-631.
- Smith, B. K., D. D. Fuller, A. D. Martin, L. Lottenberg, S. Islam, L. A. Lawson, R. P. Onders and B. J. Byrne (2016). "Diaphragm Pacing as a Rehabilitative Tool for Patients With Pompe Disease Who Are Ventilator-Dependent: Case Series." *Phys Ther* 96(5): 696-703.
- Smits, B. W., Y. F. Heijdra, F. W. Cuppen and B. G. van Engelen (2011). "Nature and frequency of respiratory involvement in chronic progressive external ophthalmoplegia." *J Neurol* 258(11): 2020-2025.
- Society, A. T. S. E. R. (2002). "ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing." *American journal of respiratory and critical care medicine* 166(4): 518-624.
- Spiesshoefer, J., C. Henke, S. Herkenrath, T. Brix, W. Randerath, P. Young and M. Boentert (2019). "Transdiaphragmatic pressure and contractile properties of the diaphragm following magnetic stimulation." *Respir Physiol Neurobiol* 266: 47-53.
- Spiesshoefer, J., C. Henke, H. J. Kabitz, T. Brix, D. Gorlich, S. Herkenrath, W. Randerath, P. Young and M. Boentert (2019). "The nature of respiratory muscle weakness in patients with late-onset Pompe disease." *Neuromuscul Disord* 29(8): 618-627.
- Spiesshoefer, J., M. Runte, A. Heidbreder, M. Dreher, P. Young, T. Brix and M. Boentert (2019). "Sleep-disordered breathing and effects of non-invasive ventilation on objective sleep and nocturnal respiration in patients with myotonic dystrophy type I." *Neuromuscul Disord* 29(4): 302-309.
- Stockton, D. W., P. Kishnani, A. van der Ploeg, J. Llerena, Jr., M. Boentert, M. Roberts, B. J. Byrne, R. Araujo, S. S. Maruti, N. Thibault, K. Verhulst and K. I. Berger (2020). "Respiratory function during enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: longitudinal course, prognostic factors, and the impact of time from diagnosis to treatment start." *J Neurol*.
- Tagami, M., F. Kimura, H. Nakajima, S. Ishida, S. Fujiwara, Y. Doi, T. Hosokawa, K. Yamane, K. Unoda, T. Hirose, H. Tani, S. Ota, T. Ito, M. Sugino, K. Shinoda and T. Hanafusa (2014). "Tracheostomy and invasive ventilation in Japanese ALS patients: decision-making and survival analysis: 1990-2010." *J Neurol Sci* 344(1-2): 158-164.
- Tasca, G. and B. Udd (2018). "Hereditary myopathy with early respiratory failure (HMERF): Still rare, but common enough." *Neuromuscul Disord* 28(3): 268-276.
- Topeli, A., F. Laghi and M. J. Tobin (1999). "Can diaphragmatic contractility be assessed by twitch airway pressures in patients with chronic obstructive pulmonary disease?" *Am J Respir Crit Care Med* 160(4): 1369-1374.
- Traynor, K. (2016). "Eteplirsen approved for Duchenne muscular dystrophy." *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 73(21): 1719.
- Traynor, K. (2017). "Deflazacort approved for Duchenne muscular dystrophy." *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 74(6): 368.
- Trubuhovich, R. V. (2006). "History of mouth-to-mouth rescue breathing. Part 2: the 18th century." *Crit Care Resusc* 8(2): 157-171.



- Trubuhovich, R. V. (2007). "19th century pioneers of intensive therapy in North America. Part 1: George Edward Fell." *Crit Care Resusc* 9(4): 377-393.
- Trubuhovich, R. V. (2008). "19th century pioneers of intensive therapy in North America. Part 2: Joseph O'Dwyer." *Crit Care Resusc* 10(2): 154-168.
- Turner, D. A., G. Ofori-Amanfo, W. L. Williford and I. M. Cheifetz (2013). "Lung protective ventilation: a summary of the current evidence from the 2012 American Association for Respiratory Care International Congress." *Expert review of respiratory medicine* 7(3): 209-212.
- Urфы, M. Z. and J. I. Suarez (2014). "Breathing and the nervous system." *Handb Clin Neurol* 119: 241-250.
- van der Beek, N. A., C. I. van Capelle, K. I. van der Velden-van Etten, W. C. Hop, B. van den Berg, A. J. Reuser, P. A. van Doorn, A. T. van der Ploeg and H. Stam (2011). "Rate of progression and predictive factors for pulmonary outcome in children and adults with Pompe disease." *Molecular genetics and metabolism* 104(1-2): 129-136.
- van der Ploeg, A. T. and A. J. Reuser (2008). "Pompe's disease." *Lancet* 372(9646): 1342-1353.
- Walter, M. C.\*, **S. Wenninger\***, S. Thiele, J. Stauber, M. Hiebeler, E. Greckl, K. Stahl, A. Pechmann, H. Lochmuller, J. Kirschner and B. Schoser (2019). "Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study." *Journal of neuromuscular diseases*. \* Shared First Authorship
- Ward, J. P. T., J. Ward and R. M. Leach (2015). *The Respiratory System at a Glance*, Wiley.
- Welch, J. F., R. L. Mildren, M. Zaback, B. Archiza, G. P. Allen and A. W. Sheel (2017). "Reliability of the diaphragmatic compound muscle action potential evoked by cervical magnetic stimulation and recorded via chest wall surface EMG." *Respir Physiol Neurobiol* 243: 101-106.
- Wenninger, S.** (2017). "Expanding the Clinical Spectrum of IgLON5-Syndrome." *J Neuromuscul Dis* 4(4): 337-339.
- Wenninger, S.**, E. Greckl, H. Babacic, K. Stahl and B. Schoser (2018). "Safety and efficacy of short- and long-term inspiratory muscle training in late-onset Pompe disease (LOPD): a pilot study." *J Neurol*.
- Wenninger, S.**, F. Montagnese and B. Schoser (2018). "Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies." *Frontiers in neurology* 9(303).
- Wenninger, S.** and B. Schoser (2015). "Behandelbare neuromuskuläre Erkrankungen als wichtige Differentialdiagnose der chronisch-progredienten Dyspnoe im höheren Erwachsenenalter." *Der Pneumologe*: 1-4.
- Wenninger, S.** and B. Schoser (2018). "[Anti-IgLON5 syndrome - what is our current understanding?]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 86(9): 559-565.
- Wenninger, S.** and B. Schoser (2018). "[Myasthenia gravis: current status of antibody diagnostics and aspects on refractory myasthenia gravis]." *Fortschr Neurol Psychiatr* 86(9): 551-558.
- Wenninger, S.** and B. Schoser (2018). "Ventilationsstörungen erkennen und richtig handeln." *DNP - Der Neurologe & Psychiater* 19(2): 39-47.

- Wenninger, S.**, K. Stahl, C. Wirner, K. Einvag, S. Thiele, M. C. Walter and B. Schoser (2020). "Utility of maximum inspiratory and expiratory pressures as a screening method for respiratory insufficiency in slowly progressive neuromuscular disorders." *Neuromuscular Disorders*.
- West, J. B. (2007). *Pulmonary Physiology and Pathophysiology: An Integrated, Case-based Approach*, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- West, J. B. (2012). *Respiratory Physiology: The Essentials*, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
- Windisch, W., S. Walterspacher, K. Siemon, J. Geiseler, H. Sitter and P. German Society for (2010). "Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. Published by the German Society for Pneumology (DGP)." *Pneumologie* 64(10): 640-652.
- Winkel, L. P., M. L. Hagemans, P. A. van Doorn, M. C. Loonen, W. J. Hop, A. J. Reuser and A. T. van der Ploeg (2005). "The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases." *J Neurol* 252(8): 875-884.
- Wood, H. (2015). "Motor neuron disease: Diaphragm pacing is associated with reduced survival in ALS patients with respiratory insufficiency." *Nat Rev Neurol* 11(9): 484.
- Young, P. and M. Boentert (2015). "Early Recognition of Pompe Disease by Respiratory Muscle Signs and Symptoms." *Journal of neuromuscular diseases* 2(s1): S3.
- Yuen, M., S. A. Sandaradura, J. J. Dowling, A. S. Kostyukova, N. Moroz, K. G. Quinlan, V.-L. Lehtokari, G. Ravenscroft, E. J. Todd and O. Ceyhan-Birsoy (2014). "Leiomodin-3 dysfunction results in thin filament disorganization and nemaline myopathy." *The Journal of clinical investigation* 124(11): 4693-4708.

## **9. Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Übersicht über die Ebenen der Atmung und deren Störung .....	6
Abbildung 2: Übersicht über eine Auswahl neuromuskulärer Erkrankungen mit ventilatorischer Insuffizienz. Adaptiert aus (Wenninger and Schoser 2018).....	7
Abbildung 3: Prof. Bodechtel mit Dr. Friedrich Baur. ....	25
Abbildung 4: A) Prävalenz typischer atmungsassoziierter Symptome bei Patienten mit DM1 (a) und DM2 (b). B) Positive und negative prädiktive Vorhersage zu respiratorischen Symptomen bezogen auf pathologische Werte in MIP, FVC und MEP. ....	41
Abbildung 5: Vergleich der Spirometrie- und Manometrie-Testergebnisse bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 (DM1). Adaptiert aus (Wenninger, Stahl et al. 2020).....	42
Abbildung 6: Atemmuskeltraining bei M. Pompe – Verlaufsmessungen bis zu 12 Monate. ....	43
Abbildung 7: Atemmuskeltraining bei M. Pompe - Jährliche Veränderung der FVC (A) und FEV1 (B) bis zu 5 Jahre vor dem Training (Mittelwert, blaue Balken), nach dem Atemmuskeltraining (rote Balken) sowie die Änderung (grüne Balken).....	45
Abbildung 8: Vergleich der Spirometrie- und Manometrie-Testergebnisse bei Patienten mit adultem M. Pompe. Adaptiert aus (Wenninger, Stahl et al. 2020) .....	45
Abbildung 9: Assoziation der Symptome einer Atemmuskelschwäche mit motorischer Leistung, schlafbezogenen Symptomen und Müdigkeit. ....	46
Abbildung 10: Nusinersen bei SMA3-Patienten über 300 Tage.....	52
Abbildung 11: Vergleich der Spirometrie- und Manometrie-Testergebnisse bei Patienten mit SMA3. Adaptiert aus (Wenninger, Stahl et al. 2020) .....	52

## **10. Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Parameter der Spirometrie sowie der atemmuskulären Kraftmessung .....	23
Tabelle 2: Auswahl neuromuskulärer Erkrankungen in Bezug auf Ventilationsstörungen (adaptiert nach (Boentert, Wenninger et al. 2017) und (Wenninger and Schoser 2018)).....	32

**11. Abkürzungsverzeichnis**

AIDP	Akute inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie	MIP	Maximum inspiratory pressure – Maximale Einatemkraft
AMV	Atemminutenvolumen	MND	Motoneuronerkrankung
aPCV	Assistierte Druckkontrollierte Beatmung	MVV	Atemminutenvolumen
ASB	Assistierte Beatmung	NIV	Nichtinvasive Beatmung
BIPAP	Bilevel inspiratory positive airway pressure	NME	Neuromuskuläre Erkrankung
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid	O <sub>2</sub>	Sauerstoff
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	OSA	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
CPAP	Continuous positive airway pressure	P <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxid Partialdruck
DMD	Duchenne Muskeldystrophie	P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoff Partialdruck
DRG	Dorsale respiratorische Gruppe	PCF	Peak cough flow
EET	Enzyersatztherapie	PCV	Druckkontrollierte Beatmung (Pressure controlled ventilation)
EOG	Elektrookulogramm	PEEP	Positiver End-Expiratorischer Druck
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität	PEO	Progressive externe Ophthalmoplegie
FVC	Forcierte Vitalkapazität	PRG	Pontine respiratorische Gruppe
GAA	α-1,4-glucosidase	PSV	druckunterstützende Beatmung (Pressure Support Ventilation)
GBS	Guillain-Barré-Syndrom	QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
IBM	Einschlusskörpermyositis	REM	Rapid Eye Movement
LGMD	Gliedergürteldystrophie	RR	Referenzbereich
LOPD	Late-onset Pompe disease – adulter Morbus Pompe	SDB	Schlafbezogene Atemstörung
MEP	Maximum expiratory pressure – Maximale Ausatemkraft	SMA	Spinale Muskelatrophie
MFM	Myofibrilläre Myopathie	SNIP	Sniff nasaler Einatemdruck
		SpO <sub>2</sub>	Periphere Sauerstoffsättigung
		TIV	Invasive Beatmung
		VRG	Ventral respiratorische Gruppe

## 12. Schriftenverzeichnis

### 12.1. Originalarbeiten

**Wenninger S.**, Stahl K., Wirner C., Einvag K., Thiele S., Walter MC, Schoser B. *Utility of maximum inspiratory and expiratory pressures as a screening method for respiratory insufficiency in slowly progressive neuromuscular disorders*. Neuromuscular Disorders, 2020, In Press, Journal Pre-proof, Available online 25 June 2020, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.06.009>, ISSN 0960-8966

Walter MC\*, **Wenninger S\***, Thiele S\*, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J, Schoser B. *Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study*. J Neuromuscul Dis 2019.

Cumming SA, Jimenez-Moreno C, Okkersen K, **Wenninger S**, Daidj F, Hogarth F, Littleford R, Gorman G, Bassez G, Schoser B, Lochmüller H, van Engelen BGM, Monckton DG; OPTIMISTIC Consortium. *Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 OPTIMISTIC cohort*. Neurology. 2019 Sep 3;93(10):e995-e1009.

Montagnese F, Stahl K, **Wenninger S** et al. *A role for cannabinoids in the treatment of myotonia? Report of compassionate use in a small cohort of patients*. J Neurol 2019.

**Wenninger, S.**, E. Greckl, H. Babacic, K. Stahl and B. Schoser. *Safety and efficacy of short- and long-term inspiratory muscle training in late-onset Pompe disease (LOPD): a pilot study*. J Neurol, 2018.

Babacic, H., O. Goldina, K. Stahl, F. Montagnese, V. Jurinovic, B. Schoser, and **Wenninger, S.**, *How to Interpret Abnormal Findings of Spirometry and Manometry in Myotonic Dystrophies?* J Neuromuscul Dis, 2018. 5(4): p. 451-459.

Okkersen, K\*, C. Jimenez-Moreno\*, **Wenninger, S.\***, F. Daidj, J. Glennon, S. Cumming, . . . B.G.M. van Engelen. *Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, single-blind, randomised trial*. The Lancet. Neurology, 2018.

Schatz, U.A., S. Weiss, **Wenninger, S.**, B. Schoser, W.H. Muss, R.E. Bittner, . . . M. Baumann, *Evidence of mild founder LMOD3 mutations causing nemaline myopathy 10 in Germany and Austria*. Neurology, 2018. 91(18): p. e1690-e1694.

Jimenez-Moreno, A.C., J. Raaphorst, H. Babacic, L. Wood, B. van Engelen, H. Lochmüller, B. Schoser, **Wenninger, S.**, *Falls and resulting fractures in Myotonic Dystrophy: Results from a multinational retrospective survey*. Neuromuscul Disord, 2017.

Montagnese, F., S. Mondello, **Wenninger, S.**, W. Kress and B. Schoser, *Assessing the influence of age and gender on the phenotype of myotonic dystrophy type 2*. J Neurol, 2017. 264(12): p. 2472-2480.

van der Ploeg, A.T., M.E. Kruijshaar, A. Toscano, P. Laforet, C. Angelini, R.H. Lachmann, S.I. Pascual Pascual, M. Roberts, K. Rosler, T. Stulnig, P.A. van Doorn, P.Y.K. Van den Bergh, J. Vissing, B. Schoser, and **European Pompe Consortium**, *European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience*. Eur J Neurol, 2017. 24(6): p. 768-e31.

Howard, J.F., Jr., K. Utsugisawa, M. Benatar, H. Murai, R.J. Barohn, I. Illa, S. Jacob, J. Vissing, T.M. Burns, J.T. Kissel, S. Muppidi, R.J. Nowak, F. O'Brien, J.J. Wang, R. Mantegazza, and **REGAIN Study Group**, *Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study*. Lancet Neurol, 2017. 16(12): p. 976-986.

Kuhn, M., D. Glaser, P.R. Joshi, S. Zierz, **Wenninger, S.**, B. Schoser, and M. Deschauer. *Utility of a next-generation sequencing-based gene panel investigation in German patients with genetically unclassified limb-girdle muscular dystrophy*. Journal of neurology, 2016. 263(4): p. 743-50.

Lukacs, Z., P. Nieves Cobos, **Wenninger, S.**, T.A. Willis, M. Guglieri, M. Roberts, . . . B. Schoser. *Prevalence of Pompe disease in 3,076 patients with hyperCKemia and limb-girdle muscular weakness*. Neurology, 2016.

Stahl, K., **Wenninger, S.**, A. Schuller, F. Montagnese and B. Schoser. *[Educational and Professional Qualifications of Adults With Myotonic Dystrophies - A Misleading Perception by the Myopathic Face?]*. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 2016. 84(4): p. 211-6.

van der Ploeg, A., P.G. Carlier, R.Y. Carlier, J.T. Kissel, B. Schoser, **Wenninger, S.**, . . . B.L. Thurberg. *Prospective exploratory muscle biopsy, imaging, and functional assessment in patients with late-onset Pompe disease treated with alglucosidase alfa: The EMBASSY Study*. Molecular genetics and metabolism, 2016. 119(1-2): p. 115-23.

Boentert, M., N. Karabul, **Wenninger, S.**, B. Stubbe-Drager, E. Mengel, B. Schoser, and P. Young. *Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease*. European journal of neurology, 2015. 22(2): p. 369-76, e27.

Musumeci, O., A. Thieme, K.G. Claeys, **Wenninger, S.**, R.A. Kley, M. Kuhn, . . . B. Schoser. *Homozygosity for the common GAA gene splice site mutation c.-32-13T>G in Pompe disease is associated with the classical adult phenotypical spectrum*. Neuromuscul Disord, 2015.

van Engelen, B., O. Consortium, S. Abghari, A. Aschrafi, S. Bouman, Y. Cornelissen, J. Glennon, P. Groot, A. Heerschap, L. Heskamp, T. Heskes, K. Kapusta, E. Klerks, H. Knoop, D. Maas, K. Okkersen, G. Poelmans, R. Rahmadi, M. van Nimwegen, G. Gorman, C.J. Moreno, H. Lochmuller, M. Trenell, S. van Laar, L. Wood, B. Schoser, **S. Wenninger**, A. Schuller, M.R. Auguston, L. Baptiste, C. Barau, G. Bassez, P. Chevalier, F. Couppey, S. Delmas, J.-F. Deux, C. Dogan, A. Hamadouche, K. Hankiewicz, L. Lhermet, L. Minier, A. Rialland, D. Schmitz, D.G. Monckton, S.A. Cumming, B. Adam, P. Donnan, M. Hannah, F. Hogarth, R. Littleford, E. McKenzie, P. Rauchhaus, E. Wilkie, J. Williamson, M. Catt, J. Dittrich, A. Schwalber, and S. Treweek, *Cognitive behaviour*

*therapy plus aerobic exercise training to increase activity in patients with myotonic dystrophy type 1 (DM1) compared to usual care (OPTIMISTIC): study protocol for randomised controlled trial.* Trials, 2015. 16: p. 224.

Karabul, N., J. Berndt, C. Kornblum, R.A. Kley, **Wenninger, S.**, N. Tiling, . . . F. Hanisch, *Pregnancy and delivery in women with Pompe disease.* Molecular genetics and metabolism, 2014. **112**(2): p. 148-53.

Karabul, N., A. Skudlarek, J. Berndt, C. Kornblum, R.A. Kley, **Wenninger, S.**, . . . F. Hanisch, *Urge incontinence and gastrointestinal symptoms in adult patients with pompe disease: a cross-sectional survey.* JIMD reports, 2014. **17**: p. 53-61.

Patel, T.T., S.G. Banugaria, L.E. Case, **Wenninger, S.**, B. Schoser, and P.S. Kishnani, *The impact of antibodies in late-onset Pompe disease: a case series and literature review.* Mol Genet Metab, 2012. **106**(3): p. 301-9.

Schuller, A., **Wenninger, S.**, N. Strigl-Pill and B. Schoser, *Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease.* American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics, 2012. **160C**(1): p. 80-8.

Eser, D., G. Leicht, J. Lutz, **Wenninger, S.**, V. Kirsch, C. Schule, . . . C. Mulert, *Functional neuroanatomy of CCK-4-induced panic attacks in healthy volunteers.* Human brain mapping, 2009. **30**(2): p. 511-22.

## 12.2. Übersichtsarbeiten

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *Ventilationsstörungen erkennen und richtig handeln.* DNP - Der Neurologe & Psychiater, 2018. **19**(2): p. 39-47.

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *[Anti-IgLON5 syndrome - what is our current understanding?].* Fortschr Neurol Psychiatr, 2018. **86**(9): p. 559-565.

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *[Myasthenia gravis: current status of antibody diagnostics and aspects on refractory myasthenia gravis].* Fortschr Neurol Psychiatr, 2018. **86**(9): p. 551-558.

**Wenninger, S.**, F. Montagnese and B. Schoser, *Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies.* Frontiers in neurology, 2018. **9**(303). 3,508

Boentert, M., **Wenninger, S.** and V.A. Sansone, *Respiratory involvement in neuromuscular disorders.* Curr Opin Neurol, 2017. **30**(5): p. 529-537.

Schüller, A., **Wenninger, S.**, F. Montagnese and B. Schoser, *Multimodales Monitoring und Therapie der Myotonen Dystrophien.* Der Neurologe & Psychiater, 2016. **1**(1): p. 42-50.

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *[Enzyersatztherapien in der Neurologie]*. Arzneimitteltherapie, 2016. **34**: p. 7.

Boentert, M., H. Prigent, K. Vardi, H.N. Jones, U. Mellies, A.K. Simonds, **S. Wenninger**, E. Barrot Cortes and M. Confalonieri, *Practical Recommendations for Diagnosis and Management of Respiratory Muscle Weakness in Late-Onset Pompe Disease*. International journal of molecular sciences, 2016. 17(10).

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *Rationale Diagnostik und Therapie von Myopathien. Update 2015*. Nervenheilkunde, 2015. **34**(10): p. 767-777.

Montagnese, F., **Wenninger, S.** and B. Schoser, *"Orbiting around" the orbital myositis: clinical features, differential diagnosis and therapy*. Journal of neurology, 2015.

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *Intravenöse Immunglobuline sind die Therapie der ersten Wahl bei der CIDP*. Akt Neurol, 2014. **41**(03): p. 173-177.

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *[Congenital and endogenous endocrine myopathy]*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2011. **70**(9): p. 760-2, 764-6.

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *Therapie neuromuskulärer Erkrankungen. Von symptomatischen Maßnahmen bis zu komplexen Stufentherapien*. Der Neurologe & Psychiater, 2011. **7-8**: p. 35-48.

### 12.3. Kasuistiken

Jückstock, J., T. Vilsmaier, J.G. Koch, T. Marx, **S. Wenninger, S.** Mahner, and R. Kästner, *Gesichtslähmung nach Gemini-Geburt*. Der Gynäkologe, 2018.

**Wenninger, S.**, *Expanding the Clinical Spectrum of IgLON5-Syndrome*. J Neuromuscul Dis, 2017. **4**(4): p. 337-339.

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *[The Spectrum of Neuromyotonia: Clinics, Therapy and Outcome]*. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 2015. **83**(8): p. 457-62.

**Wenninger, S.** and B. Schoser, *Behandelbare neuromuskuläre Erkrankungen als wichtige Differentialdiagnose der chronisch-progredienten Dyspnoe im höheren Erwachsenenalter*. Der Pneumologe, 2015: p. 1-4

### 12.4. Buchkapitel

Neuromuskuläre Erkrankungen (Kapitel 2.26) in Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX. Neurologie compact: für Klinik und Praxis. 8. Auflage. Georg Thieme Verlag; 2020.



## 12.5. Angenommene Abstracts/Präsentationen auf wissenschaftlichen Veranstaltungen

Jahr	Veranstaltung	Autoren/Titel
2011	Spring School Systembiologie, Heidelberg	<u>Wenninger S</u> , Klopstock T, Reilich P, Schoser B. Clinical lipidomics — An approach towards clinical readout in orphan common neuromuscular diseases
2011	World Muscle Society, Portugal	<u>S. Wenninger</u> , E. Altmaier E, H.W. Mewes, T. Klopstock, B. Schoser. Clinical Lipidomics — an approach towards clinical readout in orphan an common neuromuscular diseases
2014	DGKN-Kongress, Berlin	<u>S. Wenninger</u> and B. Schoser. The frequency of neuromyotonia in 37 patients previous diagnosed as benign-cramp-fasciculation-syndrome.
2014	DGN-Kongress, München	<u>S. Wenninger</u> und B. Schoser Neuromyotonie — Variabilität in Symptomatik, Therapie Und Outcome
2015	IDMC-Congress, Paris	K. Stahl, <u>S. Wenninger</u> , F. Montagnese, A. Schüller, B. Schoser. What is our current knowledge of CTG repeat length impact and myotonic dystrophy type 1?
2017	DGM-Kongress, München	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>S. Wenninger</u>, H. Babacic, B. Schoser. Effektivität und Sicherheit eines regelmäßigen Atemmuskeltrainings bei Patienten mit Morbus Pompe.</li> <li>• K. Stahl, <u>S. Wenninger</u>, F. Montagnese, H. Babacic, B. Schoser. Ausprägung der Teilleistungsstörung Dyslexie bei Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1</li> <li>• K. Stahl, <u>S. Wenninger</u>, F. Montagnese, B. Schoser. OPTIMISTIC – Europäische Beobachtungsstudie zur Myotonen Dystrophie Typ I (Observational Prolonged Trial In Myotonic dystrophy type 1 to Improve Quality of Life-Standards, a Target Identification Collaboration)</li> <li>• M. Retzer, K. Stahl, <u>S. Wenninger</u>, B. Schoser. Klinische Frühsymptome der Myotonen Dystrophie Typ 2</li> <li>• S. Bublitz, J. Althaus, O. Schwartz, B. Dräger, <u>S. Wenninger</u>, M. Auer-Grumbach, G. Bernert, W. Löscher, M. Deschauer. Klinische Charakterisierung von Patienten mit Mutationen in HINT1 bei hereditärer motorischer Neuropathie mit Neuromyotonie.</li> <li>• O. Goldina, H. Babacic, K. Stahl, B. Schoser, <u>S. Wenninger</u>. Evaluation der Atemmuskelfunktion bei Patienten mit Myotoner Dystrophie</li> </ul>
2017	IDMC-Congress, San Francisco	<u>Wenninger S</u> , Goldina O., Babačić H., Stahl K., Montagnese F., Schoser B. Respiratory Assessment in DM1-Patients pulmonary function screening & prediction of respiratory Involvement Checklist (RIS)
2017	ICNMD Congress, Wien	<u>S. Wenninger</u> , R. Jankovits , B. Schlotter-Weigel. Nerve ultrasound assessment in a novel mutation c.379delg (p.ala127leufs*52) in the DRP2 gene
2019	IDMC Congress, Göteborg	<u>S. Wenninger</u> , H. Babacic, K. Stahl, B. Schoser. Positive and negative prediction of respiratory insufficiency in Myotonic Dystrophies.

Seit 2015 Ad-hoc reviewer für Journal of Neurology, Neuromuscular Disorders, Muscle&Nerve, Frontiers in Neurology, Journal of Neuroimmunology, Molecular Genetics and Metabolism, Journal of Neuromuscular Diseases.

## 13. Lebenslauf

**Name:** Dr. med. ges. oec. Stephan Wenninger

Facharzt für Neurologie,  
Palliativmedizin  
Öffentliches Gesundheitswesen

### **BESCHÄFTIGUNGSSTELLEN**

Okt 2010 - derzeit	<b>Facharzt für Neurologie</b> Friedrich-Baur-Institut, Ziemssenstr 1, 80336 München Zentrum für Neuromuskuläre Erkrankungen an der Neurologischen Klinik der Universität München
Sep 2015 – derzeit	<b>Dozent im Fach Neurologie</b> Staatliche Berufsfachschule für Logopädie der Universität München Pettenkoferstr. 4a, 80336 München
Mai 2010 - Okt 2010	<b>Assistenzarzt</b> Neurologische Klinik und Poliklinik der Universitätsklinik Regensburg
Sep 2006 - Apr 2010	<b>Assistenzarzt</b> Neurologische Klinik Bad Aibling, Bad Aibling
Aug 2005 - Aug 2006	<b>Assistenzarzt</b> Psychiatrische Klinik und Poliklinik der LMU München
Mai 2005 - Jul 2005	<b>Assistenzarzt</b> Neurologische Klinik des Klinikums Weiden, Weiden i.d. Opf.
Feb 2004 - Apr 2005	<b>Wissenschaftl. Assistent</b> Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Aug 2003 - Dez 2008	<b>Prüfarzt (Assistent)</b> Harrison Clinical Research Deutschland GmbH, München

### **AUSBILDUNG/ WEITERBILDUNG**

**Approbation** Humanmedizin Oktober 2004

**Fachrichtung** Neurologie

Okt 2020 EMG-Zertifikat der DGKN (Dt. Gesellschaft für klinische Neurologie)

Apr 2019 Zusatzbezeichnung „Palliativmedizin“ (Bayer. Landesärztekammer)

Jul 2015 Qualifikation fachgebundene Genetische Beratung Neurologie  
(Bayer. Landesärztekammer)

Apr 2012	Anerkennung als Facharzt für Neurologie im April 2012 (Bayer. Landesärztekammer)
Jun 2009	Fachkunde Rettungsdienst (Bayer. Landesärztekammer)
Apr 2005 - Mai 2006	Gesundheitsökonomie und öffentliches Gesundheitswesen für Ärzte; Betriebswirtschaftliches Institut Chur, Schweiz Abschluss: Dipl. ges. oec.
Jan 2004 - Mai 2005	Dissertation in Humanmedizin an der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Titel: Dr. med. (Technische Universität München)
Apr 1997 - Apr 2004	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und der Technischen Universität München; Abschluss: Approbation als Arzt (Regierung von Oberbayern)

### WISSENSCHAFTLICHE ERFAHRUNG / WERDEGANG

Friedrich-Baur- Institut	<p>Patientenversorgung und Forschung auf dem Gebiet der Glykogenspeichererkrankungen, dystrophischen und nicht-dystrophischen Myotonien und Myasthenien. Ko-Studienleiter bei klinischen Phase II- bis IV-Studien bei Glykogenspeichererkrankung Typ 2 (M. Pompe), Myasthenia gravis (MG), Labert-Eaton-Syndrom (LEMS) und Myotoner Dystrophie Typ 1 und 2 (DM1 und DM2).</p> <p>Eigens aufgebaute Forschungsgruppen zum Thema der respiratorischen Insuffizienzen/Atemstörungen bei neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere Glykogenspeichererkrankung Typ 2 und Myotoner Dystrophie Typ 1 und 2 (DM1 und DM2).</p>
-----------------------------	---

## **14. Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde letztlich erst durch die Hilfe vieler Kolleginnen und Kollegen möglich. Meinen allerherzlichsten Dank möchte ich insbesondere aussprechen:

- Frau Professor Dr. Dieterich für die Möglichkeit, mich in ihrer Klinik habilitieren zu dürfen, für ihre gewährte Unterstützung und für die hervorragenden Arbeitsbedingungen am Friedrich-Baur-Institut,
- Herrn Professor Dr. Schoser für seine stetige Förderung, freundschaftliche und unersetzbare Unterstützung zu jeder Zeit und Motivation zur Habilitation,
- Frau Professor Dr. Walter für die freundschaftliche und kollegiale Unterstützung,
- meinen Kooperationspartnern für viele anregende Diskussionen und die ausgesprochen gute Zusammenarbeit,
- den Kolleginnen und Kollegen aus dem Friedrich-Baur-Institut,
- den Patienten selbst für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme an wissenschaftlichen Untersuchungen ihres Erkrankungsbildes,
- meiner Familie für ihre Geduld, ihr Vertrauen und die Ausbildung, die ich durch sie erhalten durfte.

**15. Erklärungen**

Hiermit versichere ich an Eides Statt, dass ich meine schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst habe und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.

Ich erkläre hiermit, an keiner anderen Universität/Hochschule ein Habilitationsgesuch eingereicht zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass mir mein akademischer Grad nicht entzogen wurde noch ein solches Verfahren anhängig ist.

München, 10. Juli 2020

Dr. med. Stephan Wenninger

Facharzt für Neurologie, Palliativmedizin